

Impactos potenciales de la biología sintética en la conservación y uso sostenible de la biodiversidad

*Contribución al Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico del
Convenio sobre Diversidad Biológica*

Por:

Grupo de trabajo internacional de la sociedad civil sobre biología sintética

Integrantes:

Grupo de Acción sobre Erosión, Tecnología y Concentración (Grupo ETC)

Econexus

Amigos de la Tierra Estados Unidos

International Centre for Technology Assessment

The Sustainability Council of New Zealand

(logos)

Contribución al Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico (OSACTT)
del Convenio sobre Diversidad Biológica
sobre los
Impactos potenciales de la biología sintética en la conservación y uso sostenible de la biodiversidad

Contenidos

Resumen ejecutivo y recomendaciones

Primera parte: Introducción y panorama:

- a. ¿Qué es la biología sintética?
- b. Distintos enfoques de biología sintética /subcampos
- c. Aplicaciones actuales y para el corto plazo de la biología sintética

Segunda parte: Biología sintética, biodiversidad y bioseguridad

- A. El comportamiento de los sistemas biológicos es inherentemente incierto e impredecible.
- B. No existen protocolos de evaluación de riesgos para valorar los riesgos potenciales asociados con la biología sintética
- C. La contención segura de los organismos desarrollados con biología sintética no es práctica o posible
- D. Riesgos potenciales ecológicos asociados con la liberación de organismos sintéticos
- E. La astrobiología (también exobiología o directamente xenobiología) no ofrece herramientas seguras o confiables para asegurar el confinamiento contención biológicos
- F. Actualmente no existe un aparato regulatorio exhaustivo para la vigilancia y gobernanza de la biología sintética
- G. Los investigadores más activos en la investigación y desarrollo de la biología sintética no necesariamente tienen entrenamiento en ciencias biológicas o en bioseguridad.
- H. El Protocolo de Cartagena no cubre la biología sintética y sus impactos potenciales sobre la biodiversidad.
 - i. transferencia virtual (digital) de organismos vivos modificados (OVM)
 - ii. transferencia de las partes que constituyen un OVM
 - iii. importación de organismos sintéticos en uso confinado
- I. La biología sintética podría alterar profundamente las prácticas actuales relacionadas con la conservación y uso sustentable de la biodiversidad y las reglas que gobiernan el acceso y participación en los beneficios.

Tercera parte: Impactos potenciales de la biología sintética sobre la biodiversidad y la seguridad alimentaria y de las formas de sustento, especialmente en el mundo en desarrollo.

- A. Implicaciones potenciales del incremento en la demanda de la biomasa sobre la biodiversidad y el uso de la tierra
- B. Impactos potenciales de los sustitutos nuevos, naturales derivados de organismos sintéticos sobre las exportaciones de materias primas tradicionales y sobre los trabajadores agrícolas
 - i. Estudio de caso no. 1: Vainillín y biología sintética
 - ii. Estudio de caso no. 2: Caucho y biología sintética
 - iii. Estudio de caso no. 3: Artemisinina y biología sintética

Cuarta parte: Preocupaciones adicionales relacionadas con la biología sintética

Recomendaciones

Referencias

Resumen ejecutivo

En concordancia con la Decisión X/13 del CDB, parágrafo 4, se somete el siguiente documento al Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico para su consideración. Esta contribución examina los impactos potenciales de la biología sintética y su relevancia con respecto a los tres objetivos del Convenio sobre Diversidad Biológica: la conservación y uso sustentable de la biodiversidad y el acceso y participación en los beneficios, justo y equitativo, derivado de la utilización de los recursos genéticos.

La biología sintética se refiere de manera amplia al uso de la ingeniería biológica, asistida por computadora para diseñar y sintetizar nuevas partes biológicas, herramientas y sistemas que no existen en la naturales y para el rediseño de ciertos organismos biológicos ya existentes. Si bien la biología sintética incorpora las técnicas de la biología molecular, difiere de la tecnología de ADN recombinante.

El OSACTT no debe diferir su consideración de la biología sintética como un asunto emergente que requiere gobernanza. La biología sintética es un campo cuyo interés industrial crece rápidamente. Un puñado de productos ya se encuentran en el mercado y otros están en fases pre-comerciales. Los países de la OCDE actualmente dominan la investigación, desarrollo y despliegue de la biología sintética, pero la investigación básica y sus aplicaciones ocurren en al menos 36 países del mundo. Muchas de las corporaciones más grandes del planeta dedicadas a la energía, la química, la silvicultura, la farmacéutica, la alimentación y la industria agrícola están invirtiendo en I&D. Las aplicaciones actuales de la biología sintética se enfocan en tres áreas principales que dependen en gran medida de la biomasa como insumo para procesos productivos: 1) biocombustibles; 2) químicos especiales y a granel; 3) síntesis de productos naturales.

El tema emergente de la biología sintética requiere la atención urgente del OSACTT porque:

- Las aplicaciones de la biología sintética plantean enormes impactos potenciales sobre la biodiversidad, el sustento y la seguridad alimentaria de agricultores en pequeña escala, habitantes de los bosques, pastores y comunidades pesqueras que dependen de la biodiversidad, especialmente en el mundo en desarrollo. Con aproximadamente el 86% de la biomasa ubicada en los trópicos y subtrópicos, los países en desarrollo ya están siendo identificados como las fuentes principales de biomasa para proveer insumos a escala industrial para los tanques de fermentación y las biorrefinerías. A la fecha, Ningún estudio ha examinado sistemáticamente el aumento en la demanda de biomasa, ni el impacto subsecuente sobre la diversidad biológica y el uso de la tierra que podrían resultar de la extracción de la biomasa como insumo para la fermentación a escala industrial de organismos sintéticos.
- Sustitutos nuevos, naturales, manufacturados por organismos modificados con ADN sintético tienen el potencial para impactar de manera adversa las exportaciones tradicionales de materias primas y desplazar las fuentes de empleo y sustento de los trabajadores agrícolas. Los investigadores de la biología sintética están desarrollando entusiastamente nuevos

sustitutos de base biológica para materias primas tales como vainilla, caucho (isopreno), stevia, piretrina, artemisinina, regaliz, entre otros. Ningún organismo intergubernamental está refiriéndose a los posibles impactos negativos de la biología sintética sobre las economías en desarrollo, particularmente las de los países pobres que dependen de la exportación de materias primas agrícolas.

- El comportamiento de los sistemas biológicos creados artificialmente es inherentemente incierto e impredecible, y sin embargo el principio precautorio no guía la investigación y desarrollo de los organismos sintetizados en laboratorio. Los protocolos de evaluación de riesgos no se han desarrollado para valorar los potenciales riesgos ecológicos asociados con la biología sintética. Los organismos sintéticos están actualmente siendo desarrollados para usos comerciales en confinamientos físicos parciales (tanques de fermentación o biorreactores) así como para usarlos directamente en el ambiente sin contención alguna. Muchos de los investigadores que son los más activos en el campo de la biología sintética no tienen entrenamiento en ciencias biológicas, en bioseguridad o en ecología.
- Aunque las leyes nacionales existentes y las regulaciones pueden ser válidas para algunos aspectos del campo emergente de la biología sintética, no existe un aparato regulatorio de amplio espectro para la biología sintética en los niveles nacional o internacional.
- Las reglas y procedimientos para la transferencia segura, y el manejo de los OVM bajo el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología o el Protocolo Suplementario de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación al Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, no se extienden lo suficiente para abarcar los organismos sintéticos o las partes genéticas desarrolladas por la biología sintética. En adición, la evolución de la biología sintética, la genómica y la síntesis química del ADN podrían alterar profundamente las prácticas actuales relacionadas con la conservación y uso sostenible de la biodiversidad y las reglas que gobiernan el acceso y participación de los beneficios.
- La Convención sobre Armas Tóxicas y Biológicas se refiere a algunos riesgos de bioseguridad asociados con la biología sintética, pero ningún organismo intergubernamental actualmente trata los impactos potenciales de la biología sintética sobre el uso de la tierra, la biodiversidad y las formas de sustento asociadas. De manera similar, los impactos potenciales de la biología sintética sobre la conservación y uso sostenible de la diversidad biológica no se tratan en ningún organismo intergubernamental.

El uso nuevo y emergente de la biología sintética es relevante para el logro de los objetivos del CDB, sus programas temáticos de trabajo y los temas trans-sectoriales.

Las aplicaciones actuales y los impactos potenciales de la biología sintética tocan los temas de conservación y uso sostenible de la biodiversidad a todos los niveles: genes, especies y organismos. Como resultado, el tema nuevo y emergente de la biología sintética es relevante para virtualmente todos los programas temáticos de trabajo del CDB, incluyendo: Biodiversidad agrícola, Biodiversidad de tierras secas y húmedales, Biodiversidad forestal, Biodiversidad de aguas interiores, Biodiversidad insular, Biodiversidad costera y marina. La biología sintética

también es relevante para muchos temas trans-sectoriales, especialmente: Biodiversidad para el desarrollo; Uso sostenible de la biodiversidad; Conocimiento tradicional, Prácticas e innovaciones —Artículo 8(j); Cambio climático y biodiversidad; Enfoque ecosistémico; Especies exóticas invasivas y Transferencia de tecnología y cooperación.

Recomendaciones

Recomendamos que OSACTT, ante el desarrollo de opciones y asesoramiento sobre el tema nuevo y emergente de la biología sintética para su consideración en la COP11, considere las siguientes acciones/recomendaciones:

Acciones recomendadas bajo el Convenio sobre Diversidad Biológica

- Las Partes del convenio sobre Diversidad Biológica, en concordancia con el principio de precaución, que es clave al tratarse con asuntos nuevos y emergentes de orden cinético y tecnológico, debería asegurar que las partes genéticas sintéticas¹ y los organismos vivos modificados producidos por biología sintética no sean liberadas al ambiente o aprobadas para uso comercial hasta que haya una base científica adecuada sobre la cual justificar tales actividades y que se brinde debida consideración a los riesgos asociados para la diversidad biológica, incluyendo los riesgos socioeconómicos y para el ambiente, la salud humana, las formas de sustento, las culturas y el conocimiento tradicional, las prácticas e innovaciones.

- Como pasos iniciales para asumir estas tareas, las Partes deben someter puntos de vista y experiencias nacionales e identificar huecos en la gobernanza de las partes genéticas sintéticas y los organismos vivos modificados producidos mediante biología sintética en tanto se desarrollan para su liberación o uso comercial al Secretario Ejecutivo. Las partes deben solicitar al Secretario Ejecutivo consolidar las contribuciones como base para trabajos posteriores y convocar a un Grupo de Expertos Técnicos Ad Hoc balanceado regionalmente y que incluya todos los campos necesarios y contextos para realizar una evaluación exhaustiva, es decir, que incluya biología molecular, ecología, ciencias ambientales, experiencia socioeconómica y legal, incluir también a los pueblos indígenas, las comunidades locales, representantes de la sociedad civil, agricultores, pastores, pescadores y otros grupos de interés con mandato para:

i) Analizar la pertinencia de los marcos existentes para la evaluación e identificar los huecos en el conocimiento y las metodologías para valorar los impactos potenciales negativos de las partes genéticas sintéticas y los organismos vivos modificados producidos por la biología sintética sobre la biodiversidad y el ambiente.

ii) Evaluar el impacto sobre el conocimiento tradicional, las prácticas e innovaciones, la ley consuetudinaria, los derechos humanos y las formas de sustento, incluyendo el uso consuetudinario de la diversidad biológica por los pueblos indígenas y comunidades locales,

¹ Se requieren análisis más profundos para determinar qué partes genéticas sintéticas deben incluirse bajo esta propuesta.

agricultores, pastores y pescadores que siguieran a la apropiación de la tierra, el mar y la biomasa y el reemplazo de compuestos naturales por sistemas industriales de producción que usan partes genéticas sintéticas y organismos vivos modificados producidos mediante biología sintética.

- Reconociendo el carácter modelo del Artículo 15 del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, que trata el tema de la Evaluación del Riesgo y la minimización de impactos adversos de productos de la biotecnología moderna, las Partes deben adoptar medidas legales, administrativas y políticas con respecto a la evaluación de impacto ambiental de los proyectos propuestos de biología sintética que puedan tener efectos adversos significativos sobre la diversidad biológica. Esto debe incluir las partes genéticas sintéticas y los organismos vivos modificados producidos por biología sintética que se intenta liberar en el ambiente así como los destinados para uso confinado, debido al hecho de que un confinamiento efectivo en el contexto de la biología sintética requiere que las instalaciones de confinamiento se mejoren y actualicen.
- En concordancia con la decisión V.5 III, la Conferencia de las Partes debe recomendar que ante la ausencia actual de datos confiables sobre estrategias para confinamiento biológico relacionadas con la biología sintética, (y con la astrobiología, biología de espejos —creación de células de ADN y organismos que son los opuestos exactos de las versiones naturales, N d T—, nucleótidos alternativos u otros enfoques de la biología sintética), sin los cuales no existe base adecuada sobre la cual evaluar sus riesgos potenciales, y en concordancia con el principio de precaución, los productos que incorporen tales tecnologías no deben aprobarse por las partes para pruebas de campo hasta que datos científicos adecuados puedan justificar tales pruebas, y para uso comercial hasta contar con valoraciones científicas pertinentes, autorizadas y científicamente controladas con respecto a, entre otras cuestiones, sus impactos ecológicos y socioeconómicos y cualquier efecto adverso para la diversidad biológica, la seguridad alimentaria y la salud humana. Es necesario que tales valoraciones se hayan realizado de manera transparente y las condiciones para su inocuidad y uso benéfico hayan sido validados. Para enriquecer la capacidad de todos los países para tratar estos temas, las Partes deben diseminar ampliamente la información sobre evaluaciones científicas, incluyendo el uso del Mecanismo de facilitación y compartir su pericia en este asunto;
- La Conferencia de las Partes debe iniciar el desarrollo de un mecanismo, tratado o protocolo para lograr una evaluación más rápida de las tecnologías emergentes tales como la biología sintética, en tanto sean relevantes para la conservación y uso sostenible de la diversidad biológica y para compartir de manera justa y equitativa los recursos genéticos. Tal mecanismo, tratado o protocolo, basado en el Principio de Precaución, debe abonar a la evaluación anticipada de los impactos sociales, económicos y culturales, así como ambientales y en la salud humana de las tecnologías emergentes y en la circulación de información entre partes y otros grupos de interés.

Acciones recomendadas bajo el Protocolo de Cartagena sobre la Bioseguridad y el Protocolo Suplementario de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación

• Reconociendo la importancia que tiene el cumplir con los objetivos y artículos del Convenio cuando enfrentamos innovaciones científicas y tecnológicas veloces, la Conferencia de las Partes debe invitar las Partes del Protocolo de Cartagena sobre la Bioseguridad y del Protocolo Suplementario de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación a:

i) Considerar la extensión de los requerimientos para el avance de acuerdos informados y procedimientos de evaluación de riesgos para las partes sintéticas genéticas con el fin de cubrir los huecos que de otra manera permitirían la evasión de las reglas acordadas bajo los protocolos. Un vacío proviene de las nuevas técnicas que hacen posible la importación de secuencias de ADN mediante Internet, de modo que la operación no implica transferencia física. Otro hueco deriva de las técnicas relativas que permiten que un organismo vivo modificado pueda importarse como un conjunto de partes listas para ser reconstituidas, en vez de tratarlas como un organismo íntegro viable. Esas amenazas a los objetivos del protocolo podrían tratarse al ampliar las reglas de acuerdo informado de modo que también apliquen para:

- Agentes que construyan un Organismo Vivo Modificado, ya sea a partir de códigos electrónicos o partes genéticas, y
- Agentes que exporten partes genéticas (como los bio-ladrillos) que tengan “viabilidad latente” (partes que posean suficiente potencial latente para formar o promover la formación de un organismo viable).

ii) Considerar la exclusión de las provisiones que indican “uso confinado” a las partes genética sintéticas y organismos vivos modificados producidos por biología sintética, con el fin de tratar los nuevos retos en materia de confinamiento que presentan —al menos hasta que métodos efectivos de contención puedan demostrarse. Por lo cual, la exención del Artículo 6.2, tener que obtener acuerdo fundamentado previo para uso confiado no aplica.

iii) Considerar el caso en el cual un agente importa un organismo vivo modificado a confinamiento (sin obtener acuerdo fundamentado previo) y subsecuentemente busca sacarlo del confinamiento, que tal agente sea entonces requerido para su aprobación por parte del regulador doméstico basado en el proceso de la evaluación del riesgo que sea al menos tan sólida como se establece en el Anexo III del protocolo. Esto es para evitar que algún agente sea capaz de tomar ventaja en jurisdicciones donde los requerimientos doméstico sean más débiles de lo que aplica en el Anexo III.

Acciones recomendadas bajo el Protocolo de Nagoya sobre acceso a los recursos genéticos y participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de su utilización

La Conferencia de las Partes debe invitar a las partes del Protocolo de Nagoya sobre acceso y participación en los beneficios a considerar la extensión de los acuerdos sobre acceso y participación en los beneficios que cubran las secuencias genéticas digitales y los productos derivados de secuencias naturales usando herramientas de la biología sintética tales como las técnicas de evolución dirigida.

Parte 1: Introducción y panorama: ¿Qué es la biología sintética?

La biología sintética se refiere de manera amplia al uso de ingeniería biológica, asistida por computadoras, para diseñar y construir en laboratorio nuevas partes biológicas, herramientas y sistemas que no existen en la naturaleza y el rediseño de los organismos biológicos existentes, especialmente partes modulares. La biología sintética intenta aplicar un enfoque predictivo de ingeniería usando “partes” genéticas que se piensa estén bien caracterizadas y cuyo comportamiento puede predecirse de manera racional.

La biología sintética no es una tecnología discreta o una disciplina científica; se entiende mejor en el contexto de las múltiples disciplinas convergentes científicas y tecnológicas. En particular, la biología sintética involucra la biología molecular, genómica, ingeniería, nanobiotecnología y tecnologías de la información.

Aunque no existe una definición aceptada universalmente, la biología sintética ha sido definida por un número de organismos científicos o gubernamentales. Por ejemplo:

“La biología sintética es un área emergente de investigación que puede describirse manera amplia como el diseño y la construcción de nuevas rutas biológicas, organismos o herramientas facturados en laboratorio, o el re diseño de los sistemas naturales biológicos ya existentes.” — Royal Society del Reino Unido².

La biología sintética es el diseño de componentes biológicos y sistemas que no existen en la naturaleza y el re-diseño de elementos biológicos ya existentes; está enfocado en el diseño intencional de sistemas biológicos artificiales en vez de en la comprensión de la biología natural. Dirección General de Investigación de la Unión Europea (octubre de 2005).

Las tecnologías fundacionales que subyacen a la biología sintética son los extraordinariamente veloces avances en la eficacia con que se secuencia el ADN, la síntesis y simplificación en los últimos 20 años. Las tecnologías de síntesis de ADN cada vez son menos costosas, más veloces y más accesibles. Con una computadora, una secuencia genética publicada y ADN

² <http://royalsociety.org>

hecho en laboratorio solicitado mediante el correo a las “fundiciones” de ADN, los investigadores están construyendo genes o genomas enteros a partir de cero —incluyendo los de patógenos peligrosos. Otros investigadores están experimentando con tipos de ADN totalmente nuevos compuestos a partir de bases de nucleótidos y amino ácidos que no se encuentran en la naturaleza. Y otros más están construyendo partes de sistemas celulares sin nucleótidos: células, ARN, ribosomas, membranas, etc.

La base conceptual que subyace los enfoques actuales de la biología sintética es una visión reduccionista y mecánica que acepta que los efectos fenotípicos de los genes son el resultado directo de los procesos físicos y químicos (Comisión Europea, 2009). Dicho de manera simple, una visión reduccionista de la biología sintética asume que el comportamiento y función de los organismos sintéticos diseñados intencionalmente serán controlados por las secuencias de ADN fabricadas en laboratorio. aunque esta visión reduccionista ha dominado la biología por varias décadas, se opone a los más nuevos conceptos en el campo de la ecología genética y la *epigenética*,³ que llaman a conceptos más complejos del gen, basados no solo en su secuencia de ADN, sino también presiones evolutivas que crean una creciente complejidad de interacción en todos los niveles (Comisión Presidencial 2010). Al pedir conceptos prestados a la ingeniería y la computación algunos biólogos sintéticos piensan que será posible desarrollar partes biológicas que sean “evolutivamente seleccionadas para no depender del contexto biológico del recipiente” (Lorenzo y Danchin 2008). En el lexicón de los biólogos sintéticos, la llamada “función biológica independiente del contexto se denomina “ortogonalidad”.

La biología sintética no es sinónimo de la tecnología recombinante del ADN: Si bien la biología sintética incorpora las técnicas de la biología molecular, es diferente de la tecnología del ADN recombinante. Los organismos transgénicos resultan de la introducción de ADN alterado o mutado naturalmente, en un organismo cuya fuente de ADN es un organismo de especie diferente o de la misma especie. Por contraste, la biología sintética introduce partes construidas en laboratorio y no se limita a la modificación de organismos naturales, sino que se extiende a la construcción de nuevas formas de vida sin contraparte natural. La biología sintética también se considera distinta de la tecnología de ADN recombinante debido a la complejidad de los organismos diseñados o de los sistemas que los investigadores buscan crear y/o manipular. En vez de enfocarse en la expresión de genes individuales o componentes genéticos, el trabajo de estos biólogos puede incluir redes genéticas completas en interacción, genomas y organismos enteros (Comisión Europea, 2009, p. 15). En vez de modificar los sistemas biológicos existentes, los biólogos sintéticos están diseñando y fabricando nuevos que son construidos con ADN parcialmente o totalmente artificial.

³ La epigenética se refiere al estudio de los cambios heredables en la expresión genética, que no se deben a cambios en la secuencia de ADN.

Diferentes enfoques que cobija el concepto de biología sintética incluyen:

Construcción de “bio-ladrillos”

Los primeros desarrollos de la biología sintética, inspirados por la ingeniería de microelectrónica, se han enfocado el desarrollo de “circuitos genéticos” simples, que buscan controlar la bioquímica de las células de maneras predeterminadas. El término “bio-ladrillos” (biobricks) se refiere a las secuencias moleculares de ADN prefabricadas y estandarizadas que codifican para ciertas funciones. El desarrollo de partes biológicas estandarizadas se conoce popularmente como la “leguización” de la biología (construcciones biológicas como si fueran construcciones con piezas lego). La expectativa es que las partes biológicas estándar puedan combinarse libremente e incorporarse a células vivas para construir nuevos sistemas biológicos y herramientas que trabajen como si estuvieran “programadas”. Aunque el acceso abierto, en línea a “partes biológicas registradas” incluye más de 10 mil entradas, algunos observadores notan que la gran mayoría de esas partes no han sido caracterizadas detalladamente y no trabajan como se esperaba según su diseño. (Schmidt y Pei 2010; Kean 2011).⁴

Ingeniería de rutas metabólicas

La ingeniería metabólica se refiere a la alteración de varios genes interactivos o a la introducción de nuevas rutas metabólicas dentro de una célula o microorganismo para dirigir la producción de una sustancia específica, incluyendo la síntesis de productos naturales (ingredientes farmacéuticos, sabores, fragancias, aceites, etc). así como compuestos químicos de alto valor, plásticos y combustibles. Esos compuestos generalmente no se producen naturalmente en la célula diseñada. Típicamente, en la biología sintética las rutas metabólicas se diseñan en los microbios que usan azúcares derivados de las plantas (biomasa) como fuente de energía para sintetizar biológicamente un químico deseado. De esta forma los investigadores han logrado la producción microbiana de productos naturales al transferir o construir desde cero enzimas específicas para ciertos productos o rutas metabólicas completas a partir de un organismo raro o genéticamente inmanejable a un huésped microbiano que puede ser diseñado para producir el producto deseado (Keasling 2010). Por ejemplo, los investigadores han logrado diseñar exitosamente una ruta metabólica para la levadura con 12 nuevas partes genéticas de modo que la levadura produzca ácido artemisinínico, un precursor del compuesto antimalaria artemisinina, que tradicionalmente se extrae del ajeno en China (Withers y Keasling 2007). La ingeniería metabólica de vegetales, insectos y mamíferos también se está desarrollando. Los avances en la ruta metabólica y la ingeniería de proteínas también han hecho posible diseñar microorganismos que producen hidrocarburos con propiedades similares o idénticas a los combustibles para transportes derivados del petróleo (Keasling 2010). También está siendo posible producir microbianamente químicos que actualmente se derivan de petróleo no renovable —moviendo la producción de las instalaciones

⁴ En una reunión de biólogos sintéticos en Julio de 2010 los participantes notaron que, de las 13 mil 413 partes enlistadas en el Registro de Partes Biológicas Estándar del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), 11 mil 84 no funcionaban. Ver S. Kean “A lab of their own”, en *Science*, Vol. 333, 2 de septiembre de 2011, p. 1241.

de manufactura de químicos hacia las células vivas. En palabras de un biólogo sintético, “la ingeniería metabólica pronto competirá y hasta podría eclipsar a la química orgánica sintética). (Keasling 2010, p. 1355)

Diseño y construcción de genomas enteros

La genómica sintética se refiere a los esfuerzos para construir cualquier gen específico o genoma completo a partir de una secuencia completa de ADN, mediante el ensamblaje de hebras (oligonucleótidos) de ADN producido químicamente. Esto puede incluir secuencias totalmente nuevas. Los investigadores han usado información de secuencias genómicas existentes para construir genomas enteros desde cero. En 2002 lograron sintetizar el genoma de poliovirus, de 7 mil 741 pares base a partir de su secuencia publicada, produciendo así el primer virus sintetizado en laboratorio construido con secuencias de ADN. En 2005 científicos sintetizaron los virus responsables de la pandemia de gripe de 1918-1919. En 2008, los científicos del J. Craig Venter Institute lograron la síntesis *de novo* del genoma de una bacteria completa (los 582.970 pares base de la *M. genitalium*) (Gibson et al. 2008). En mayo de 2010 el Instituto Venter anunció como hazaña técnica histórica la construcción de un genoma de 1 millón de pares base —el primer organismo en el mundo con un genoma sintetizado totalmente en laboratorio— y su inserción en una célula bacteriana existente, no sintética (Gibson et al. 2010). El Dr. Venter describió la célula transformada como “la primera especie auto replicante existente en el planeta cuyo padre es una computadora” (Wade 2010). La aplicación práctica de la lucha por desarrollar un “genoma mínimo” —en el cual un genoma existente es reducido al número mínimo de genes necesarios para asegurar la sobrevivencia del organismo— es lograr el desarrollo de un “chasis” sintético en el cual secuencias de ADN diseñadas para propósitos específicos puedan agregarse fácilmente para conferir funciones nuevas y predeterminadas al organismo.

Enfoques de “evolución dirigida”

La “evolución dirigida” describe técnicas que intentan promover la “evolución” rápida de secuencias nuevas de ADN o proteínas expresadas, ya sea en laboratorio o por computadora, para que rindan resultados específicos. Comúnmente, las técnicas de evolución dirigida incluyen la selección de secuencias genéticas existentes y la creación de un conjunto de mutaciones que luego se introducen en un organismo modelo y son escaneadas para brindar resultados específicos (como la producción de cierto químico o la fotosíntesis “mejorada”). La mutación puede crearse *in vivo* o *in silico*. Se utilizan herramientas de la bioinformática para predecir la adecuación de las secuencias, que luego pueden ser sintetizadas. En otro ejemplo, las secuencias genéticas insertadas en un cromosoma sintético pueden ser detonadas por cierto químico, resultando en la reconfiguración de los genes del organismo. La técnica, conocida como “genome scrambling” hace posible que los científicos experimenten con miles de nuevas hebras, seleccionen a las sobrevivientes y aceleren la evolución de los organismos sintéticos por diseño. En septiembre de 2011 científicos anunciaron que usaron esta técnica para desarrollar ADN producido sintéticamente que reemplazó todo el ADN en el brazo de un cromosoma de la levadura, *Saccharomyces cerevisiae* (Dymond et al, 2011). Si bien el ADN sintético es estructuralmente distinto de la parte reemplazada del cromosoma natural de la

levadura, la célula resultante es indistinguible en sus propiedades de crecimiento de la levadura nativa (Dymond et al. 2011). Otros enfoques de la biología sintética *in vivo* incluyen la “genómica combinatoria”⁵ desarrollada por científicos del J. Craig Venter Instituto y Multiplex-automated genomic engineering (o MAGE, ingeniería genómica automatizada), desarrollada en el Instituto Harvard, ambos de los cuales usan métodos de ensamblaje robótico de genomas para fabricar miles de variantes de organismos sintéticos viables al tiempo que escanean en búsqueda de rasgos y adecuaciones específicas —emulando el enfoque de la química combinatoria para el desarrollo de fármacos (Singer 2009).

Diseño de consorcios microbianos

El término “metagenómica” se refiere a los proyectos de secuenciamiento genómico en los cuales muchos organismos se secuencian al mismo tiempo. (Binnewies et al. 2006). Algunos biólogos sintéticos intentan diseñar “consorcios” de microbios que colaboren para lograr un resultado específico, tal como digerir biomasa para transformarla en azúcares o fermentar azúcares para convertirlos en combustibles. Los consorcios microbianos se “diseñan” en el sentido de que podrían reunir microbios que tal vez no coexistieran previamente, y también implica que los microbios sintéticos estén diseñados para trabajar para propósitos industriales. En las palabras de uno de estos biólogos, “puesto que los consorcios microbianos pueden desempeñar tareas incluso más complejas y soportar ambientes más difíciles que los monocultivos, representan una nueva e importante frontera de la biología sintética.” (Brenner et al. 2008).

Sistemas genéticos alternativos y otros elementos celulares sintéticos

Si bien mucho de la biología sintética se enfoca en “re-escribir” códigos de ADN, algunos investigadores también están enfocándose en el desarrollo de sistemas genéticos alternativos, incluyendo ácidos nucleótidos sintéticos, aminoácidos y otros elementos celulares. En 2011, por ejemplo, químicos anunciaron que habían producido bases de nucleótidos artificiales capaces de evolucionar para producir nuevos genes (Yang et al. 2011). Este código genético artificial consiste de seis bases, en vez de las cuatro bases estándar. Las moléculas sintéticas de ADN, llamadas “P” y “Z” pueden insertarse en ADN a lo largo de las cuatro bases estándar: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Los investigadores reportan que las seis bases de ADN artificial se han replicado en células artificiales, e intentan como próximo paso introducir las bases en la *E. coli*. Un químico de la Universidad de Florida, Steve Benner, ha desarrollado dos adicionales bases funcionales (“k” y “x”) y un sistema de codificación de ácido nucleico conocido como AEGIS (por su nombre en inglés, An Expanded Genetic Information System, sistema expandido de información genética), con hasta 12 diferentes bases arregladas en seis pares. AEGIS se usa ya comercialmente para pruebas médicas de diagnóstico (Yang et al. 2006).

⁵ Para mayor información sobre genómica combinatoria, ver: European Patent Application EP2255013, “Methods for in vitro joining and combinatorial assembly of nucleic acid molecules”.

Otros biólogos de esta rama han desarrollado ácidos nucleicos diferentes estructuralmente del ADN. En 2003, Eric Kool de la Stanford University publicó un trabajo sobre la construcción de una molécula de ADN más grande conocida como xADN (el prefijo x indica ADN expandido) que no interactúa con el ADN estándar (Liu et al. 2003). Científicos en Los Álamos National Laboratory en Estados Unidos están desarrollando un ácido nucleico basado en péptido (llamado PNA) que conecta las bases químicas existentes de ADN con una columna de péptido en vez de una columna o espina dorsal de fosfato (Petersson et al. 2001).

Biólogos sintéticos en la Universidad de Harvard y el Instituto Tecnológico de Massachusetts están desarrollando sistemas genéticos alternativos conocidos como “mirror biology” —biología de espejo, donde creación de células de ADN y organismos que son los opuestos exactos de las versiones naturales, N d T– (Bohannon 2010). La llamada “vida de espejo” está basada en proteínas de ADN y proteínas que son las imágenes especulares de cada una, propiedad conocida como quiralidad. En teoría, una célula podría estar basada en el trabajo de aminoácidos de la “mano opuesta”. Los investigadores están intentando construir un ribosoma sintético capaz de encadenar aminoácidos de la mano opuesta, y traducirlos en proteínas espejo. Los sistemas biológicos de espejo imitarían la bioquímica de la vida existente pero teóricamente serían incompatibles con la vida terrestre, lo cual sugiere que las moléculas espejo construidas desde cero vendrían con características incluidas de bioseguridad (ver abajo la discusión sobre xenobiología). Sin embargo, incluso los científicos involucrados más íntimamente en la creación de la vida de espejo señalan que existen cuestiones de seguridad potencialmente graves asociadas con la biología de espejos, incluyendo efectos laterales inesperados, como lo muestra el caso de la droga anti-náusea talidomida, en la que la quiralidad se vinculó inesperadamente a defectos de nacimiento.

Otros biólogos sintéticos han incorporado aminoácidos no naturales (más allá de los 20 aminoácidos estándar) en proteínas moleculares (Voloshchuk y Montclare 2010). Los científicos han logrado modificar exitosamente células bacterianas, de levadura y de mamífero para codificar para aminoácidos no naturales (Schmidt 2010). Más allá de explorar la estructura y funcionamiento de las moléculas de proteína, los investigadores buscan incorporar un día genes artificiales en microbios que codifiquen proteínas no naturales con propiedades nuevas y potencialmente útiles.

Construyendo protocélulas y sistemas sin células

Los investigadores están probando combinaciones de componentes químico no vivos en un intento por crear protocélulas, o vida sintética sin ADN (Sole et al. 2007). El objetivo es crear partes artificiales similares a células (vesículas) con maquinaria genética simplificada que pueda replicar y transmitir la información genética. En teoría, los sistemas artificiales que sintetizan moléculas biológicas sería menos complejo y por lo tanto más fácil de controlar, adaptar y sostener que las células naturales (IRGC 2010). Otros están desarrollando vesículas no biológicas como chips de micro fluido con los cuales construir y luego expresar hebras de ADN sintético en cámaras de silicón para producir compuestos de interés. (Kong et al. 2007).

Aplicaciones para el corto plazo de la biología sintética

Estados Unidos y Europa actualmente dominan la investigación y desarrollo en el campo de la biología sintética, pero la investigación básica y aplicada está ocurriendo en al menos 36 países en todo el mundo (Odham y Hall 2011). A partir de 2005-2010, los gobiernos en Estados Unidos y Europa destinaron más de 500 millones de dólares a investigación de biología sintética en más de 200 lugares (Woodrow Wilson International Center 2010). La biología sintética es un campo cuyo interés crece rápidamente para la industria. Docenas de compañías que inician se auto identifican como firmas de biología sintética y han establecido asociaciones de alto perfil con empresas trasnacionales de energía, química, silvicultura, farmacéutica, alimentación y agronegocios, para colocar productos en el mercado. Por ejemplo, seis de las 10 corporaciones de energía más grandes del mundo se han comprometido a investigación y desarrollo y sociedades o negocios con compañías que comienzan, seis de las 10 comercializadoras de grano y seis de las 10 corporaciones químicas más importantes del mundo también han invertido o consolidado sociedades en investigación y desarrollo en biología sintética (Ver tablas abajo). Un puñado de productos diseñados con biología sintética ya alcanzaron mercados comerciales y se producen en cubas de organismos sintéticos en establecimientos comerciales, muchos más están en fases pre-mercado.

Organismos sintéticos para usos comerciales están siendo desarrollados en establecimientos con confinamiento físico parcial (es decir, tanques de fermentación o biorreactores) así como organismos para usarse en el ambiente, no contenidos (como la producción de biocombustibles con algas modificadas sintéticamente en estanques a cielo abierto).

Puesto que no es un sector industrial discreto, los esfuerzos para medir los impactos económicos de la biología sintética son imprecisos. Un analista de la industria valoró el mercado de la biología sintética en 233.8 millones de dólares para 2008 y predijo un crecimiento de casi el 60 por ciento anual, a los 2 mil 400 millones de dólares para 2013 (BCC Research 2009). Los cálculos de otro experto predicen que el mercado del sector alcanzará los 4 mil 500 millones de dólares para 2015, enfatizando que lo que comenzó como una industria Norteamericana y Europea está ganando fuerza en Japón, China y otras economía asiáticas (Global Industry Analysts 2010). Según Lux Research, las empresas que inician en el ramo de la biología sintética en biocombustibles y químicos de base biológica ya han recibido 1 840 millones en financiamiento privado desde 2004, lo cual equivale al 28.4 % de toda la inversión en biocombustibles en ese periodo. La tasa de inversión se disparó en los años recientes con un incremento del 25% entre 2009 y 2010.⁶

⁶ Christie Oliver, "Investors Pump \$930 Million into Alternative Fuel Technologies" en *Lux Populi Newsletter*, septiembre 18 de 2011

**Las 10 corporaciones de energía más grandes del mundo:
Sociedades con empresas de biología sintética**

Empresa energética	Empresa socia de biología sintética
1. Royal Dutch Shell	Amyris, Codexis, logen (LS9)
2. Exxon Mobil	Synthetic GENomics
3. British Petroleum	Synthetic Genomics, Verenum, DuPont, Amyris, Qteros, Verdezyne
4. China Petroleum	
5. Chevron Corporation	Solazyme, LS9, Catchlight
6. Total SA	Amyris, Gevo
7. Petrochina	
8. E. On AG	
9. Petrobras	KL Energy, Amyris, Novozymes
10. Gazprom	

**Las 10 empresas químicas más grandes del mundo:
Sociedades con empresas de biología sintética**

Empresa química	Empresa asociada de biología sintética
1. BASF (Alemania)	Evolva, Verenum
2. Dow (USA)	Solazyme, Algenol
3. Sinopec	
4. Ineos Group	
5. Exxon Mobil (USA)	Synthetic Genomics
6. DuPont (USA)	BioArchitecture Lab, Butamax
7. Formosa Plastics	
8. Royal Dutch Shell (UK)	Amyris, Codexis, logen
9. SABIC	
10. Total	Amyris, Gevo

**Los 10 comerciantes de grano más grandes del mundo:
Sociedades con empresas de biología sintética**

Comercializadora de grano	Socio en biología sintética
1. Cargill	Virent, Zechem, Venenum, Gevo
2. Archer Daniel Midland	Metabolix
3. Bunge	Verenum, Solazyme, Amyris
4. Marubeni	
5. Itochu	
6. Louis Dreyfus/Santelisa Vale	Amyris
7. Noble Group	
8. China National Cereals, Oils and Foodstuffs	
9. Wilmar International	Amyris
10. Associated British Foods	DuPont Biofuels

Las aplicaciones actuales de la biología sintética se enfocan en cuatro áreas de producción principales —tres de las cuales dependen en gran medida de los procesos de transformación de la biomasa: 1) biocombustibles; 2) químicos a granel y especiales; 3) síntesis de productos naturales, incluso compuestos médicos; 4) aplicaciones biomédicas. Ejemplos de cada una de las áreas principales se mencionan abajo.

1) Desarrollo de microbios y enzimas sintéticos para descomponer la biomasa y transformarla en combustibles e ingeniería de algas para la producción de altas concentraciones de aceites/combustibles:

- Compañías como Amyris Biotechnologies, LS9, Solazyme y Synthetic Genomics, Inc., están trabajando con socios corporativos para desarrollar microbios y microalgas para fermentar azúcar o celulosa y convertirlos en la próxima generación de biocombustibles, o directamente para producir aceites, respectivamente. El objetivo es diseñar microbios sintéticos y/o microalgas para descomponer eficientemente la celulosa y convertir los carbohidratos de los azúcares en hidrocarburos para combustión que sean más ricos energéticamente que el etanol o diseñar algas para producir aceites en concentraciones más altas que las encontradas en la naturaleza, o producir aceites de algas que parezcan lo más posible petróleo o combustibles para aviación.
- Solazyme asegura que sus cepas de algas diseñadas, cultivadas en biorreactores y alimentadas con azúcares, tienen un contenido de aceite superior al 80% de su peso. En 2010, Solazyme produjo más de 80 mil litros de diesel derivado de algas marinas y combustibles de aviones bajo el contrato con la armada de Estados Unidos.⁷ Solazyme también vende 20 millones de galones de aceite derivado de algas a Dow, para usarlo como fluido aislante para transformadores eléctricos.

⁷ <http://www.solazyme.com/fuels>

- La empresa con sede en Estados Unidos Bio Architecture Lab (BAL) asegura haber desarrollado una nueva ruta metabólica biosintética que convierte microalgas cultivadas en biocombustibles. BAL está colaborando con la empresa petrolera chilena ENAP, para desarrollar cultivos industriales de algas para producción de etanol y en sociedad con Statoil de Noruega para desarrollar una segunda granja de algas para etanol en ese país (Lane 2010^a). BAL también trabaja con el gigante químico DuPont para convertir algas marinas en isobutanol (un combustible más rico energéticamente que el etanol) usando microbios sintéticos (Lane 2010b).
- Mascoma, con inversión de General Motors, Marathon Oil y Valero está preparando la apertura de una biorrefinería de etanol derivado de celulosa de madera que utiliza microbios sintéticos para convertir las astillas de los bosques de América del Norte en etanol de celulosa en un proceso de un solo paso –en un solo contenedor.⁸ La compañía está colaborando con Stellenbosh Biomass Technologies para introducir la misma tecnología en Sudáfrica (Lane 2010c).
- Sapphire Energy, quien desarrolla cepas de algas mediante biología sintética, está construyendo un estanque de 300 acres a cielo abierto, en Nuevo México, para una demostración precomercial de producción de biocombustible derivado de algas.⁹ La compañía ha recibido \$104.5 millones de dólares en financiamiento del gobierno de Estados Unidos para el proyecto.

2) Microbios sintéticos diseñados para producir químicos no naturales para propósitos especiales y a granel (plásticos)

- La empresa de agroquímicos DuPont, en una sociedad de riesgo compartido con el gigante de los edulcorantes Tate and Lyle, ya utiliza levadura sintéticamente alterada para fermentar azúcares de maíz que producen propanediol, un bloque constructor esencial para fabricar la fibra Sorona, un polímero termoplástico sintético propiedad de la compañía. DuPont dice que su bio-fibra eventualmente sustituirá el nylon, y ya se usa en la manufactura de indumentaria, alfombras y más.
- El ácido adípico es un químico usado para hacer Spandex y otros polímeros con un mercado anual cuyo valor rebasa los 5 mil millones de dólares. El ácido adípico se manufactura generalmente mediante la química orgánica sintética. Verdezyne Inc., una empresa privada de biología sintética con inversiones no reveladas de la gigante petrolera inglesa BP y la empresa holandesa de químicos DSM está diseñando la ruta metabólica de la levadura para producir ácido adípico mediante un proceso de fermentación de base biológica.¹⁰ Utilizando azúcar o aceites vegetales como insumo, la compañía calcula que puede reducir el costo de la fabricación de ácido adípico al menos en un 20%.¹¹

⁸ <http://www.mascoma.com/>

⁹ <http://www.sapphireenergy>

¹⁰ <http://www.verdezyne.com>

¹¹ <http://www.verdezine.com>

3) Microbios sintéticos para la síntesis de productos naturales:

- En la naturaleza, el fármaco antimalaria artemisinina es producido por la planta china de ajeno dulce, *Artemisia annua*. Buscando una fuente más barata y segura de artemisinina, que actualmente cosechan agricultores de África y Asia, investigadores en Amyris, empresa establecida en California, han logrado diseñar la ruta metabólica de la levadura para producir ácido artemisinico, un precursor de la artemisinina (Whithers y Keasling 2007). La ingeniería cuyo objetivo es la construcción de una ruta metabólica artificial en la levadura para la producción de ácido artemisinico es increíblemente compleja, involucra 10 genes de cuatro organismos. Amyris ha licenciado su tecnología a la firma farmacéutica Sanofi-Aventis para aumentar la escala de producción y la posible comercialización en una instalación en Europa del este, la cual podría alcanzar el mercado hacia 2013.¹² Ver el estudio de caso más adelante.
- Genencor (propiedad de DuPont) ha usado biología sintética para diseñar las rutas metabólicas de la *Escherichia coli* para que exprese gen que codifica para isopreno, un importante químico, materia prima de muchas aplicaciones industriales como la producción del caucho sintético. Genencor y Goodyear Tire and Rubber ya están desarrollando Biolsopreno para producción comercial y ya han producido neumáticos prototipo con Biolsopreno. Ver más adelante el estudio de caso.

4) Aplicaciones biomédicas de la biología sintética

- En octubre de 2010 Caig Venter anunció la creación de una nueva compañía, Synthetic GEnomics Vaccines Inc., que tiene un acuerdo de tres años con la farmacéutica Novartis para crear un banco de virus sintéticos para desarrollo de vacunas (J. Craig Venter Institute 2010). Según el testimonio de Craig Venter ante la comisión presidencial para el estudio de asuntos bioéticos de Estados Unidos en 2010, con “un secuenciamiento veloz (de ADN) y con todos los cambios en la lectura del código genético, y ahora con la capacidad de escribirlo rápidamente, es ahora cuestión de horas en vez de semanas y meses para fabricar nuevas reservas (de virases)... es muy probable... que la vacuna que obtengas el año próximo provenga de tecnologías de genómica sintética.” (Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues 2010). La biología sintética también se está usando para desarrollar virus diseñados para invadir y destruir células cancerosas. Según una revisión de las aplicaciones biomédicas de la biología sintética, aparecido en *Science*, “en un estudio, la invasión fue diseñada para ocurrir solo en ambientes específicamente relacionados con tumores, mientras que en otro estudio, los invasores bacterianos fueron diseñados para inutilizar una red genética endógena relacionada con el cáncer (Ruder et al, 2011).
- Hay investigación actual de las técnicas para rediseñar el microbioma humano —el complejo ecosistema de más de 1000 especies de microorganismos asociados con el cuerpo humano y la fisiología, que superan en número a las células humanas por un factor de 10 a 100 (Turnbaugh et al 2007). Por ejemplo, unos investigadores diseñaron recientemente una interacción entre la *E. coli* y microbios del intestino con intención de prevenir infecciones de cólera. (Duan y March 2010).

¹² <http://www.amyris.com/markets/artemisinin>

Segunda parte: Biología sintética, bioseguridad y biodiversidad

El comportamiento de los sistemas de biología sintética es inherentemente incierto e impredecible y puede estar cimentado en metáforas equivocadas y confusas. Las herramientas de diseño de la biología sintética se encuentran en sus inicios y el comportamiento de los sistemas biológicos asistidos por computadora (biología sintética) es impredecible (Keasling 2010; Kwok 2010; Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues 2010). En parte esta cualidad de impredecible resulta de incertidumbres fundamentales acerca del comportamiento de sistemas genéticos que hacen que el enfoque de la ingeniería sea inestable. La biología sintética como campo está imbuída de metáforas prestadas de las ciencias de la computación y la ingeniería (por ejemplo, “código de programación”, “chasis” “circuitos” genéticos, “refactorización”, etc). Estas metáforas mecánicas y computacionales de hecho pueden parecer de manera muy pobre la realidad de sistemas biológicos (Keller 2004). En tanto los biólogos sintéticos intentan caracterizar las partes genéticas como si fueran un sustrato estable, predecible y útil a los enfoques de ingeniería lineal, de hecho, el funcionamiento básico de sistemas genéticos y celulares tal vez no se acomode a los esquemas de la ingeniería. En particular las reflexiones a partir del estudio de la epigenética y más ampliamente de los campos de la teoría de los sistemas del desarrollo y la biología evolutiva del desarrollo (Newman 2002) han calificado el rol del código del ADN en el desarrollo de los organismos y la cuestión de si es incluso apropiado para los biólogos sintéticos hablar de “programación” de microbios.

La función de una célula “no puede predecirse de manera típica basándonos en su secuencia de ADN sola o por la forma u otras características de las proteínas y los sistemas biológicos para los cuales codifica (National Research Council 2010, p. 59). Nuevos aspectos de investigación para la importancia de la forma de un cromosoma y su posición dentro de los núcleos de la célula: los genomas de organismos unicelulares forman complejas estructuras tridimensionales que se piensa tienen un papel significativo en la función genómica (O’Sullivan 2011). El significado de la organización espacial (forma y posición) no está limitado al despliegue tridimensional del cromosoma en los genomas, también el despliegue y posición de cualquier material genético presente dentro de genomas complejos (O’Sullivan).

Los avances en la epigenética —el estudio de los cambios hereditarios en la expresión genética que no se deben a cambios en la secuencia del ADN— también revelan complejidades antes desconocidas en los sistemas biológicos. Por ejemplo, la investigación en vegetales ha encontrado que los estresantes ambientales (para este caso la exposición de *Arabidopsis thaliana* a la radiación) condujo a cambios genéticos no solo en la planta expuesta pero también a su progenie generaciones posteriores (Molinier 2006).

Esos hallazgos tienen importantes implicaciones para la práctica de la inserción de secuencias de ADN sintético en un microbio tal como la *E. coli* o la célula de la levadura. Sugieren que tal vez sea extremadamente difícil predecir cómo la inserción de ADN sintetizado en laboratorio en un organismo afectará la función del organismo y su capacidad para sobrevivir en la naturaleza. Nuevos organismos fabricados por humanos con funciones inciertas e impredecibles, con

interacciones y propiedades diversas, podrían tener efectos adversos en el ambiente y en la biodiversidad, y potencialmente propiedades patógenas.

Predicciones basadas en la estructura y la función son un reto importante en biología, incluso en casos de organismos no diseñados. Por ejemplo, las predicciones más simples se piensa que son para la relación entre una secuencia de ADN y un proteína, pero la experiencia muestra que esas supuestamente simples predicciones puede ser sorprendentemente difíciles. Yoshida et al. encontraron que tres cambios en aminoácidos pueden transformar el GroEL, la proteína chaperona crucial para su despliegue, en una toxina de insecto (Yoshida et al. 2001). Cuando los biólogos sintéticos se ocupan de editar o alterar al código del ADN, otros componentes celulares y actividades, incluyendo las enzimas modificadoras del ADN (que pueden tener efectos en los niveles de expresión de los genes), o cuando buscan incidir en los cambios genéticos o las tasas de traducción (que pueden determinar la forma plegada del producto de la proteína), y otros numerosos procesos no controlados, están haciendo que el resultado de tal “ingeniería” sea impredecible.

Aunque modelos construidos en computadora pueden ayudar a los investigadores a predecir el comportamiento de las células, la célula es un sistema complejo y en evolución, muy diferente de las partes electrónicas estandarizadas. Cuando los circuitos genéticos sintéticos se insertan en las células, por ejemplo, pueden tener efectos no buscados en su huésped (Kwok 2010). Un equipo de investigación en la Universidad de Duke encontró que incluso un circuito genético sintético simple puede detonar comportamientos complejos y no deseados en las células huésped (Tan et al. 2009).

No se han desarrollado protocolos de evaluación de riesgos que consideren los riesgos potenciales asociados con la biología sintética —ya sea por liberación accidental al ambiente de los organismos sintéticos o los riesgos existentes en el laboratorio o en los contenedores, o asociados con el uso de esos organismos específicamente fuera de los contenedores.¹³ La evaluación de riesgos es la metodología usada para ensamblar y sintetizar la información científicos para determinar si existen un peligro potencial y/o la amplitud del posible riesgo a la salud humana, la seguridad o el ambiente. La evaluación de riesgos ha sido una herramienta importante para ayudar a las autoridades a realizar decisiones informadas relativas a los riesgos potenciales de los organismos vivos modificados (OVMs). Desde finales de la década de 1980, la “equivalencia sustancial” ha sido el principio operativo que dirige la regulación de los cultivos transgénicos en Estados Unidos —una doctrina que no es aceptada universalmente y está a debate (Newman, 2009; Millstone 1999). Según la doctrina de la equivalencia sustancial, los riesgos potenciales de un cultivo transgénico pueden compararse y evaluarse basándose en su contraparte existente en la naturaleza, así como la información acerca de cómo el material genético insertado funcionará dentro del organismo diseñado. De

¹³ Una encuesta de 2010 sobre el financiamiento de la biología sintética por parte de los gobiernos en Estados Unidos y Europa conducida por el Woodrow Wilson International Center for Scholars buscó en “todas las bases de datos importantes”, pero no pudo identificar ningún financiamiento público en Estados Unidos o Europa dedicado a algún tipo de investigación sobre consideración de los riesgos de los organismos sintéticos. Fuente: Woodrow Wilson International Center for Scholars, Proyecto de Biología Sintética. (2010). Trends in Synthetic Biology Research Funding in The United States and Europe. <http://www.synbioproject.org>

manera similar, el Anexo 3 del Protocolo de Cartagena determina que los riesgos relacionados con los organismos vivos modificados o sus productos, por ejemplo, materiales procesados que tengan su origen en organismos vivos modificados, que contengan combinaciones nuevas detectables de material genético replicable que se hayan obtenido mediante el uso de la biotecnología moderna, deberán tenerse en cuenta en el contexto de los riesgos planteados por los receptores no modificados o por los organismos parentales en el probable medio receptor.”¹⁴

Para los organismos *de novo* diseñados y construidos en el laboratorio con ADN químicamente sintetizado —o para secuencias que contienen tanto ADN sintético como natural —no existen “organismos parentales” con los cuales compararlos o evaluarlos. Los investigadores en biología sintética están experimentando con partes biológicas, herramientas y sistemas que no tienen análogo en el mundo natural y no cuentan con historio ecológica o evolutiva fuera del laboratorio. (Norton 2010).

El diseño y complejidad de los organismos sintéticos presenta cambios adicionales e incertidumbre para las evaluaciones de riesgos convencionales:

“...un organismo ensamblado de partes genéticas derivadas de fuentes naturales o sintéticas por dría desplegar “comportamientos emergentes” nunca vistos en las fuentes originales... Las evaluaciones de riesgos existentes tal vez no sean adecuados para predecir los resultados en sistemas adaptativos complejos. Además, mientras muchos científicos consideran que los organismos diseñados tienen pocas posibilidades de sobrevivir o reproducirse en un ambiente natural, la capacidad de los organismos sintéticos para mutar y evolucionar detona pregunta sobre el potencial de los organismos sintéticos para dispersarse e intercambiar materiales genéticos con otros organismos si se liberan en el ambiente” (Rodemeyer 2009).

“La liberación no controlada podría, en teoría, llevar a una cruza con otros organismos, a la proliferación descontrolada, al desplazamiento de especies existentes y amenazas a la biodiversidad.” (U.S. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues 2010, p. 62).

“Un escenario hipotético del peor de los casos es el de un nuevo tipo de alga azul-verde, diseñada para alta producción de biocombustibles, que se filtrara descontroladamente de los estanques a cielo abierto y comenzara a competir con el crecimiento de las algas naturales existentes. Un organismo resistente, producido con biología sintética podría entonces escurrirse hacia las vías acuáticas naturales, donde podría desplazar o exterminar otras especies y tobar al ecosistema nutrientes vitales, con consecuencias negativas para el ambiente.” U.S. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues 2010, p. 63).

Según los principios generales del Protocolo de Cartagena, “la evaluación de riesgos debe realizarse en una base de caso por caso.”¹⁵ Dado el actual estado del conocimiento, sin embargo, algunos científicos cuestionan si es que las agencias reguladoras tienen la capacidad

¹⁴ Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, Anexo 3, párrafo 5.

¹⁵ Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, Anexo 3, párrafo 6.

de evaluar o monitorear todos los nuevos tipos de organismos sintéticos o parcialmente sintéticos que se han propuesto para liberación. “Antes de que las agencias regulatorias decidan si la liberación al ambiente es aceptable, necesitamos análisis de riesgos y beneficios ecológicos. Esos análisis no deben provenir solamente de la industria. Lo ideal sería que vinieran de investigación independiente, revisada por pares, en revistas para que todo público accediera a ellos...” (Snow 2011, p. 4). Sin embargo, los estudios revidados por partes sobre los riesgos y beneficios ecológicos de los organismos sintéticos no están disponibles al público o no se han realizado.

El análisis de riesgo de los organismos sintéticos nuevos será más complejo en la medida en que los biólogos sintéticos aumentan su capacidad para producir miles de organismos nuevos al mismo tiempo. Como se describió antes, el biólogo George Church ha inventado la ingeniería de genomas múltiples (multiplex automated genome engineering, MAGE) con la cual se pueden producir “*más de 4, 300 millones de variantes genéticas combinatorias por día*” (Wang 2009) – énfasis nuestro. Sería imposible evaluar los riesgos de cada uno de los nuevos organismos cuando miles de millones de organismos se crean al mismo tiempo, y sin embargo la liberación accidental de enormes cantidades de esas variantes debe considerarse en algún momento. Metodologías adecuadas de evaluación de riesgos deben crearse para determinar cómo se miden los riesgos en tales circunstancias, qué tipos de variaciones genómicas en cuáles organismos presentarán los mayores riesgos, y procedimientos apropiados para mitigar esos riesgos.

En julio de 2011, investigadores de biología sintética se reunieron para un taller de un día de duración, en Washington, D.C., para generar un marco preliminar para la evaluación de riesgos amplia de las aplicaciones de la biología sintética (Woodrow Wilson International Center 2011). El taller usó un escenario hipotético que incluía el escape de cianobacterias diseñadas para producir azúcares. Para discutir la evaluación de riesgos y los organismos sintéticos, los participantes en el taller asumieron lo siguiente: “la contención física no es práctica para un sistema de producción en gran escala. Debemos asumir que el organismo vivo modificado entrará en los ambientes locales y se dispersará extensivamente.” (Woodrow Wilson International Center, 2011). Si bien el taller estableció un punto de partida para identificar cuestiones clave sobre el destino y transporte del ADN sintético, la sobrevivencia y persistencia de los organismos y las diferencias y funcionalidad entre los organismos silvestres y nuevos, el ejercicio estuvo lejos de ser un análisis de riesgos exhaustivo.

A la fecha no se han desarrollado modelos de evaluación de riesgos ni se han usado a plenitud los existentes para los organismos sintéticos —ni en investigación, desarrollo de productos o etapas de comercialización.

La contención certera de organismos desarrollados con biología sintética no es práctica ni posible. Como se mencionó antes, existe una suposición general, incluso entre expertos en el campo, de que la contención física de organismos sintéticos no es práctica, especialmente en sistemas de producción en gran escala (Woodrow Wilson International Center 2011). Un equipo de asesoría presidencial en Estados Unidos reconoce que “la contaminación por liberación accidental o intencional de organismos desarrollados con biología sintética está entre los riesgos principales” (Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues 2010, p. 62).

La historia reciente indica que los accidentes y otros eventos no previstos pueden conducir a la liberación no intencional de organismos biológicos, incluyendo los que deberían permanecer en confinamiento en laboratorio. En su estudio de la biología sintética, Lloyd's Emerging Risks Team¹⁶ describe que el Laboratorio Pirbright en Reino Unido, una instalación que contiene 5 mil cepas del virus de la fiebre aftosa (en este caso, no involucra ADN sintético) experimentó la liberación accidental de cepas virulentas en 2007 como resultado de una inundación y ruptura de los conductos (Reporte del equipo de riesgos de Lloyd's en 2007). Las hordas de vacunos de las localidades cercanas fueron subsecuentemente infectadas por las cepas de virus que escaparon. Los desastres naturales, tales como inundaciones o terremotos, podrían también ocasionar la liberación no intencional de organismos de sistemas confinados.

En Estados Unidos un empleado de Pfizer se enfermó gravemente debido al confinamiento inadecuado de un virus diseñado genéticamente en laboratorio. El área gubernamental encargada de la salud y la seguridad ocupacional en Estados Unidos (Occupational Safety and Health Administration) reconoció que existen “muchos huecos” en las previsiones de la agencia para la seguridad laboral en la industria de la biotecnología y que “hay muchas cuestiones de las que no tenemos información adecuada”, como los nuevos materiales biológicos y los nanomateriales. Un reporte del *New York Times* sobre el caso Pfizer enfatizó que “Un estudio que revisa los incidentes discutidos en publicaciones científicas de 1979 a 2005, contó 1,448 infecciones con síntomas en biolaboratorios, resultando en al menos 36 muertes... Pero que podría haber una subestimación sustancial de tales conteos”. El autor del estudio escribió también que muchos incidentes nunca se hicieron públicos” (Pollack y Wilson 2010).

Un informe de 2008 de la Government Accountability Office de Estados Unidos concluye que hubo seis casos documentados de liberación no intencional de organismo genéticamente modificados en Estados Unidos entre 2000 y 2007, pero que “el número preciso de liberaciones no autorizadas no se conoce” (U.S. Government Accountability Office 2008, p. 3).

Con base en la historia reciente, el confinamiento comercial en gran escala de los organismos sintéticos no es práctico y el confinamiento certero es casi imposible. Gran parte de la investigación actual en biología sintética se enfoca en la producción de algas sintéticas para producción de biocombustibles. Sapphire Energy, por ejemplo, está construyendo un estanque a cielo abierto de 300 acres para cultivar algas en Columbus, Nuevo México, aproximadamente tres millas al norte de la frontera entre México y Estados Unidos. Cuando se les preguntó sobre las posibles fugas de algas diseñadas, incluso desde su confinamiento en laboratorio, uno de los expertos en biocombustibles de algas dijo al *New York Times* “(las algas) han sido transportadas en piel, cabello y en muchas otras maneras, como cuando las sopla la brisa de un sistema de aire acondicionado...” (Maron 2010). Otro experto en algas, un ingeniero químico quien fundó la primera empresa de algas para biocombustibles, dijo al *New York Times* “por supuesto que se van a escapar (las algas), porque la gente comete errores” (Maron 2010). Esos comentarios sugieren que los estanques abiertos o las algas en confinamiento parcial en

¹⁶ Lloyd's es una aseguradora de negocios en más de 200 países.

operaciones a partir de 300 acres facilitarán la filtración de nuevas cepas de algas en los ambientes locales.

Las instalaciones de manufactura que usan microbios sintéticos en sistemas contenidos tales como las biorrefinerías (por ejemplo para la fermentación de biocombustibles y químicos de base biológica), no se espera que mantengan el mismo nivel de confinamiento y seguridad biológica con la que cuentan los laboratorios acreditados. Las biorrefinerías son análogas a las fábricas de cerveza, que continuamente sufren escapes de sus levaduras cultivadas.

Algunas aplicaciones de organismos sintéticos tienen el fin de servir a la liberación intencional de organismos diseñados en el ambiente. Ejemplos incluyen cultivos agrícolas modificados para incorporar rutas metabólicas sintéticas, organismos diseñados para la biorremediación (como microbios que se alimentan de petróleo, para aplicarse en los derrames de petróleo o de químicos tóxicos), o el uso de microbios sintéticos como plaguicidas avícolas o herbicidas (Presidential Commission for the Study of Bioethics 2010). El destino de los organismos sintéticos diseñados para sobrevivir en la naturaleza, y su impactos sobre los ecosistemas y la biodiversidad, aún tiene que estudiarse.

Riesgos ecológicos asociados con la liberación de organismos sintéticos

A diferencia de otras formas de contaminación, como los derrames químicos, que pueden ser contenidos o limpiarse, los organismos vivos que se reproducen no pueden traerse de regreso una vez liberados en el ambiente (Snow 2010). Un reporte de 2009 señala que “incluso si la fuente de todas las partes de un microorganismo sintético se conocen, y se comprende cada nuevo circuito genético, será difícil predecir si el organismo tendrá características inesperadas que emerjan.” (Rodemeyer 2009, p. 27). Si bien los organismos diseñados tal vez no tengan una ventaja fisiológica al encontrarse en el ambiente, también es posible que puedan encontrar un nicho ecológico, sobrevivir y reproducirse e intercambiar genes con otras especies.

Los organismos sintéticos liberados podrían ocasionar contaminación genética, amenazar la biodiversidad y el bienestar y sustento de las comunidades cercanas. La mayoría de los organismos diseñados mediante biología sintética (como algas, levaduras, *E. coli*) de manera natural y regular intercambian genes. Existen tres mecanismos importantes para la transferencia horizontal de genes:

- 1) *Conjugación*: es la transferencia de ADN de un organismo a otro
- 2) *Transformación*: ADN que se encuentra libre en el ambiente y que es tomado por algún organismo (ese ADN podría venir de organismos muertos)
- 3) *Transducción*: El ADN se transfiere de un organismo a otro mediante virus (Woodrow Wilson International Center for Scholars, 2011).

El proceso de la transferencia horizontal de genes se conoce hace tiempo, pero un estudio en 2010 publicado en *Science* documentó que los microbios intercambian genes mediante transferencia horizontal a “frecuencias entre mil y cien millones de veces más altas que los cálculos anteriores... y que hasta el 47% de la comunidad microbiana natural se confirme como recipiente genético. (McDaniel 2010). No solo los microbios intercambian genes entre ellos, sino que los organismos pueden intercambiar genes entre especies. En un caso, un caracol de mar recogió ADN de algas, lo cual le permitió realizar fotosíntesis (Rumpho et al. 2008).

Incluso si los organismos diseñados no sobreviven fuera de la instalación en la que están confinados, el ADN sintético podría permanecer en el ambiente y ser recogido por organismos vivos mediante la transformación. En 1928, Griffith encontró que los ratones inyectados con una forma no virulenta de la *S. pneumonia* (una forma del streptococo) mezclada con ADN de una forma virulenta, pero muerta de la bacteria se infectaron y murieron (Griffith 1928). Se descubrió más tarde que esto ocurrió cuando la bacteria no virulenta retomó e incorporó ADN de *S. pneumonia* en su genoma, volviéndola virulenta. Las preocupaciones sobre la eliminación de residuos de los organismos sintéticos son cada vez mayores debido a que cada vez hay más “biólogos sintéticos amateurs”, que usan herramientas de biología sintética en instalaciones no adecuadas, como en las cocinas de sus casas, en garajes y en “espacios de los hackers”. (Wohlson, 2011).

Organismos diseñados para producir químicos industriales o combustibles, que puedan salir del confinamiento podrían también convertirse en una nueva clase de contaminantes. Las algas diseñadas para producir aceites, por ejemplo, podrían escapar y continuar su producción de aceites, pero en una vía acuática local. Un organismo diseñado para descomponer la caña de azúcar podría escapar y continuar consumiendo azúcar en el ambiente que la rodea. Según la opinión técnica del gobierno brasileño la levadura sintética de Amyris, que convierte el azúcar en farneseno, (cepa Y1979) pudo sobrevivir hasta 120 días en un frasco con tierra de una finca azucarera local. Además existe la opinión de que “la presencia de farneseno en los alrededores es, eventualmente, una preocupación extra... pues disponer de la levadura arrojándola a la tierra es lo más inmediato para resolver el manejo de residuos de este tipo (anónimo, 2009).

Una aplicación industrial común de la biología sintética es el desarrollo de microbios para transformar la celulosa y otros azúcares en compuestos industriales. Existe preocupación de que tales organismos, si fuesen liberados en ambientes ricos en celulosa (tierras, bosques, etc.) podría continuar secretando contaminantes ambientales. En un caso paralelo, cuando los investigadores agregaron *Klebsiella planticola* (una bacteria común de la tierra diseñada mediante técnicas de ADN recombinante para mejorar la fermentación del etanol de trigo) a unas tierras en el laboratorio, el microbio diseñado sobrevivió y después de tres semanas disminuyó significativamente el número de nemátodos que se alimentan de bacterias y hongos, subsecuentemente matando las plantas de trigo que crecían en esos suelos (Holmes et al 1999). La bacteria natural, la no diseñada, no tuvo esos efectos. Los autores sugirieron que la *Klebsiella planticola* diseñada utilizó raíces de plantas y materia orgánica en la tierra para continuar la producción de etanol. Este caso ilustra los enormes impactos potenciales en el ecosistema que puede ocasionar la introducción de genes y organismos nuevos, ante la ausencia de una evaluación de riesgos adecuada y de estrategias de mitigación, particularmente donde los microorganismos están diseñados para producir compuestos industriales o para usar celulosa y otros azúcares comunes como alimentación.

También hay riesgo de que los organismos sintéticos podrían convertirse en una nueva forma de especie invasiva (Snow 2010). Si un organismo está diseñado para la rusticidad —como muchas de las algas que crecen en estanques abiertos— es posible que puedan sobrevivir y proliferar en otros ecosistemas. Según Tucker y Zilinskas, organismos sintéticos podrían impactar negativamente el ambiente en tres formas principales: “En primer lugar, el organismo

podría afectar la biota o la fauna local mediante la competencia o la infección que en el peor de los casos podría conducir a la extinción de una o más especies silvestres. En segundo lugar, el que un organismo sintético haya colonizado exitosamente cierto ambiente, podría indicar que ese organismo se ha convertido en endémico y por lo tanto sea sumamente difícil de eliminar. En tercer lugar, el organismo sintético tal vez dañe o afecte algún aspecto del habitat en el cual se introdujo, desequilibrando el balance natural y ocasionando la degradación o la destrucción del ambiente local.” (Tucker y Zilinskas 2006. p. 35).

El nuevo campo de la xenobiología no ofrece métodos seguros o confiables para la biocontención y el control de organismos sintéticos.

Algunos observadores sugieren que pueden desarrollarse el confinamiento biológico confiable y métodos de control para evitar que los organismos sintéticos se multipliquen en el ambiente natural y para salvaguardar la biodiversidad y la salud humana ante el evento de liberación accidental. Por ejemplo, “genes suicida” u otros tipos de detonadores de auto destrucción que pueden diseñarse en los organismos sintéticos con el fin de limitar su rango de vida, u organismos que teóricamente podrían diseñarse para depender de la presencia de químicos que no se encuentren fuera del laboratorio/biorreactor, tal como aminoácidos nuevos, no naturales.

Algunos investigadores están intentando producir moléculas no naturales y arquitecturas para el propósito de crear sistemas xenobiológicos que teóricamente funcionarán como “la última herramienta de bioseguridad.” El promotor más importante de la xenobiología describe eso como “una oportunidad para implementar un cortafuegos genético que impida el intercambio de información genética con el mundo natural” (Schmidt 2010, p 322). La xenobiología operaría en un programa de software genético (llamado XNA) que teóricamente sería incompatible con el ADN que evoluciona naturalmente —por ello, evitando el intercambio de material genético mediante transferencia horizontal genética o mediante reproducción sexual (Schmidt 2010).

Por ejemplo, en julio de 2011 investigadores reportaron que han usado una selección automatizada en el laboratorio para evolucionar intencionalmente una cepa de bacteria de *E coli* modificada químicamente, en la cual una de las cuatro bases de nucleótidos estándar, timina, fue remplazada con una base sintética llamada 5-clorouracil, un químico tóxico (Marlière 2011). En teoría, los organismos que incorporaron bloques de construcción no naturales en su genoma no podrán ya nunca intercambiar material genético con organismos silvestres del mismo tipo. Incluso si el ADN/XNA no se incorpora en otro organismo, aún permanecerá en el ambiente cuando el organismo muera; el impacto ambiental de liberar organismos autorreplicantes que contienen químicos tóxicos en su genoma aún está por estudiarse.

Los intentos por desarrollar métodos para confinamiento biológico de los organismos vivos modificados no son nuevos. En 2004 el U.S National Research Council (consejo nacional de investigación de Estados Unidos) publicó un importante informe sobre el estatus, plausibilidad y probables consecuencias ecológicas del uso de métodos de biocontención para evitar el escape de organismos genéticamente modificados (National Research Council 2004). El reporte concluye que “es probable que ningún método por sí mismo pueda lograr el confinamiento total”. También encuentra que la falta de calidad de la información y la ciencia es el factor que por sí solo de manera más significativa limita la capacidad para evaluar

efectivamente los métodos de biocontención, y que la biocontención debe evaluarse en una base de caso por caso, considerando los peores escenarios y la posibilidad de ocurrencia (National Research Council 2004, p. 12). El reporte del National Research Council no se refiere específicamente a la biología sintética y la xenobiología, y la metodología para evaluar la efectividad de sus métodos no existe aún. Los intentos para crear sistemas de contención biológica en plantas indican que tales rasgos pueden representar una desventaja evolutiva y presiones selectivas pueden conducir a los organismos a remontar restricciones biológicas que se les impongan (Steinbrecher 2005).

Las formas propuestas de contención biológica mediante sistemas genéticos alternativos son sumamente teóricas. Ninguna aplicación de tales técnicas de la biología sintética ha rebasado las etapas básicas de la investigación, y los experimentos de “pruebas de concepto.”; es posible que un organismo pueda evolucionar para incorporar xenobióticos (compuestos cuya estructura química en la naturaleza es poco frecuente o inexistente debido a que son sintetizados en laboratorio. La mayoría han aparecido en el medio ambiente durante los últimos 100 años; Wikipedia, N. d T.), en sus repertorio metabólico, o para “deshacerse” tales rasgos o en generaciones posteriores.

Actualmente no existe un aparato exhaustivo para la supervisión y gobernanza de la biología sintética en los niveles nacional o internacional. Aunque las regulaciones y leyes nacionales existentes pueden aplicar a algunos aspectos del campo emergente de la biología sintética, no existe un aparato regulatorio exhaustivo para la biología sintética en los niveles nacional o internacional (Zang et al. 2011). El campo nuevo y emergente de la biología sintética está parado en incertidumbres científicas (IRGC 2010). Sin embargo, el principio de precaución no guía actualmente el desarrollo de la biología sintética en aquellos países y regiones que conducen de manera más activa la investigación y desarrollo en el campo. En años recientes, algunos científicos y representantes industriales han promovido la auto-regulación como el enfoque preferido para llevar a cabo una gobernanza y supervisión de la biología sintética (Garfinkel et al. 2007). La comisión presidencial de bioética de Estados Unidos, así como organizaciones industriales, defienden lo que llaman una “vigilancia prudente”, como el camino para una administración responsable de la biología sintética (Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, 2010). La única regulación específica para la biología sintética en Estados Unidos hoy es un marco de trabajo voluntario para los fabricantes de genes sintéticos, para escanear clientes y las secuencias de ADN de doble hélice que requieren minimizar el riesgo de que el ADN sintético pueda usarse para crear agentes específicos o toxinas.¹⁷

Muchos de los investigadores más activos en el campo de la biología sintética no tienen entrenamiento en ciencias biológicas, bioseguridad o ecología. Según uno de los biólogos sintéticos más importantes del mundo, “...la mayoría de la gente que se involucra en biología sintética no son biólogos. Son físicos o se dedican a ciencias computacionales, o son

¹⁷ Screening Framework Guidance for Providers of Synthetic Double-Stranded DNA.
<http://www.phe.gov/Preparedness/legal/guidance/syndna/Documents/syndna-guidance.pdf>

ingenieros eléctricos y pertenecen a culturas diferentes. No tienen mucha experiencia con seguridad microbiológica. Así que es necesario acceder al conocimiento o transmitirlo no solamente para cubrir la brecha generacional, sino para librar las divisiones culturales” (Endy en Lenzo et al. 2009, p. 319). Además, el control descentralizado de la biología sintética presenta riesgos adicionales para la bioseguridad y la seguridad biológica. Las herramientas de la biología sintética —ADN diseñado por computadora, producido en laboratorio— están disponibles mediante orden de correo o virtualmente para cualquiera con una computadora portátil. Esto incluye participantes al estilo “hágalo usted mismo” y bio-hackers, que tal vez no cuenten con entrenamiento formal en las mejores prácticas para la seguridad de los laboratorios, como un adecuado manejo de residuos biológicos, etc.¹⁸

El Protocolo de Cartagena no cubre lo suficiente la biología sintética y sus impactos potenciales en la biodiversidad. El Protocolo de Cartagena regula los riesgos para la biodiversidad que surgen del movimiento transfronterizo de organismos vivos modificados (OVMs). Si bien la definición de un OVM incluye evidentemente los productos de la biología sintética,¹⁹ sus mecanismos para la regulación no cubren de manera adecuada los avances en la ciencia de los genes desde que el Protocolo se escribió. El Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad, su Protocolo Suplementario de Nagoya Kuala-Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación y el Protocolo de Nagoya sobre Acceso y Participación en los Beneficios, requieren actualizarse a la luz de los desarrollos científicos, con el fin de asegurar que los mismos objetivos de esos tratados se respeten y que se evite una excepción regulatoria motivada por la tecnología.²⁰ Rebasa la intención de este documento el brindar un análisis exhaustivo de las reformas que se requieren pero señalamos de manera concisa tres importantes áreas donde las reglas actuales y los procedimientos para la transferencia segura, el manejo y el uso de OVMs son inadecuados. Recomendamos que al Grupo Técnico Ad Hoc se le encomiende la realización de un análisis de los riesgos nuevos y adicionales que presentan los organismos sintéticos como la base para una respuesta más completa.

El Protocolo de Cartagena no cubre la transferencia virtual (digital) de OVMs. Los protocolos actualmente aplican solo para la transferencia física de materiales biológicos. Hoy es posible traducir el código genético de un OVM a formato digital, exportarlo hacia otra jurisdicción y “re-traducirlo” nuevamente su forma física. Las secuencias digitales de ADN se transfieren electrónicamente, se sintetizan in vitro y después se ensamblan para crear un organismo (vivo)- De esta forma, las previsiones del protocolo no proceden porque no ocurre

¹⁸ Según Jason Bobe, de la Universidad de Harvard, durante un taller realizado por el Woodrow Wilson International Center. Reporte del Departamento de Energía de Estados Unidos. Reporte de un taller en la Alfred P. Sloan Foundation sobre “Cuestiones sociales que emergen de la biología sintética: qué nos espera”, noviembre 7 y 8 de 2010. Ver

http://www.synbioproject.org/process/assets/files/6602/_draft/social_issues_synthetic_biology_report.pdf

¹⁹ Artículo 3(g): “Organismo vivo modificado” se refiere a cualquier organismo que tenga un nivel de combinación de material genético obtenido mediante el uso de la moderna biotecnología.”

²⁰ El Protocolo Suplementario de Nagoya Kuala-Lumpur aplica cuando hay daño resultante del movimiento transfronterizo de OVMs; <http://bch.cbd.int/protocol/supplementary/> El Protocolo de Nagoya cubre el reparto equitativo y justo de beneficios derivados del acceso a los recursos genéticos; <http://www.cbd.int/abs/doc/protocolo/nagoya-protocol-en.pdf>

una transferencia física del material genético, e incluso secuencias completas de ADN pueden exportarse sin consentimiento previo, contrario a las previsiones del protocolo. (Este hueco afecta de la misma forma a los productos genéticamente modificados).

Ante la ausencia de una reforma, la transferencia virtual brinda un mecanismo listo para la evasión de los protocolos. Una forma de revertir ello sería requerir a quienes re-traducen el código digital en un OVM físico que se sujetaran a procedimientos de consentimiento informado. En esencia, se les requeriría que solicitaran permiso al gobierno de la jurisdicción en la cual están basados de la misma forma que si fueran agentes aduanales buscando aprobación para sus importaciones. Este marco también cubre el caso en donde no hay un remitente identificable del código y éste simplemente se descarga de un sitio web. Ya se trate de regular a quienes envían el código genérico de un OVM en forma digital o ya sea que lo coloquen en un sitio web, ello requiere una cuidadosa consideración.

El Protocolo de Cartagena no cubre la transferencia de las partes constitutivas de un OVM que pueden ensamblarse directamente.

Un problema común tanto para la transferencia virtual como física de organismos sintéticos es el potencial para exportar las partes que lo constituyen (los bio-ladrillos o bio-bloques) de un OVM en vez del organismo completo. Tal proceso soslayaría las reglas de los protocolo que actualmente cubren solo el organismo vivo, por lo tanto completo. Contra la suposición sobre la cual se elaboró el Protocolo de Cartagena, de que solo el material biológico viable presentaba riesgo, la biología sintética abre la posibilidad de exportar productos que en conjunto podríamos etiquetar con el término “viabilidad latente”. Una Tales productos, manejados conjuntamente, podrían estar a solo unos pasos directos de convertirse en un organismo vivo modificado reconstituido.

La exportación de partes constituyentes de OVMs en “paquetes” consistiría una seria evasión de las intenciones del Protocolo. La reforma en este caso, tendría que involucrar tanto a los exportadores como los importadores, sujetándolos a los procedimientos de consentimiento previo informado. Para los importadores, el proceso de la constitución de un OVM a partir de partes prefabricadas podría demandar requisitos similares a los de la transferencia virtual: que soliciten permiso al gobierno de la jurisdicción en la cual se encuentran como si fueran un agente aduanal buscando aprobación para sus importaciones. Para los exportadores, los procedimientos de consentimiento informado podrían aplicarse a la transferencia virtual o física de la materia biológica que en conjunto tengan una viabilidad latente. La intención sería capturar no solo lo que es obviamente un juego completo en paquete, sino partes para ensamblar que están evidentemente en camino de convertirse en viables y necesitan muy pocos componentes adicionales para lograrlo.

El *Protocolo de Cartagena*, al presente, permite la importación de organismos sintéticos para uso contenido sin analizar y adaptar los estándares de la contención. El artículo 6.2 del *Protocolo de Cartagena* enfatiza el requerimiento del consentimiento informado previo en el caso en el que los OVMs están destinados a “uso confinado”, como lo defina la parte que

realiza la importación.²¹ Sin embargo, el término “uso confinado” está definido en el Protocolo como el uso dentro de una instalación física que limita de manera efectiva el intercambio con el ambiente. Esto significa que un organismo desarrollado mediante biología sintética puede importarse hacia facilidades para confinamiento juzgadas como adecuadas para los organismos genéticamente modificados pero que podría no ser adecuada para organismos sintéticos. Para calificar la efectividad del confinamiento disponible el país que importa debe contar con información previa acerca de lo que entrará a su territorio.

Como se enfatizó antes, hay un reconocimiento general de que la contención a prueba de fallas de los microbios sintéticos pocas veces tiene que ver con los errores humanos (incluyendo el escape de los laboratorios, los tanques de fermentación o las biorrefinerías). Sin la extensión de consentimiento informado para que incluya el movimiento transfronterizo de organismos sintéticos destinados para uso confinado, las Partes de los Protocolos como están actualmente podrían encontrar que se han importado organismos sin notificación previa y donde no existe un confinamiento adecuado. Las partes podrían adolecer de falta de preparación (y probablemente con equipamiento pobre) para enfrentar la posibilidad del escape no intencional de organismos vivos, auto-replicantes que pudieran utilizarse para sintetizar productos químicos o naturales. La preocupación de fondo es que la liberación accidental de un organismo sintético podría resultar en su posible esparcimiento en nuevos nichos ecológicos y en la emergencia de propiedades nuevas y dañinas (como se mencionó previamente).

Otro tema, motivado por la exención al uso confinado es el potencial que tienen los agentes para involucrarse en el arbitraje regulatorio. Si una Parte tiene estándares domésticos para la evaluación de riesgos que son más bajos que los mínimos que estipula el Anexo III del *Protocolo de Cartagena*, un agente que reside en un país puede importar en principio para el propósito de uso confinado y después aplicar para la liberación de los OVMs bajo los procedimientos domésticos más débiles. Con el fin de bloquear tal arbitraje y respaldar los objetivos del Convenio y sus Protocolos, se requiere una reforma que asegure que cualquier agente que reciba un OVM en confinamiento sin obtener antes consentimiento informado pueda liberarlo solo después de que haya sido aprobado bajo un proceso de evaluación de riesgo al menos tan fuerte como el que se especifica en el Anexo III.

Igual que con las cuestiones de las que hablamos en las dos secciones anteriores, las soluciones requieren, cada vez más, que los estándares internacionales sean reforzados en el nivel doméstico con el fin de asegurar una regulación y protección efectiva —contra los riesgos transfronterizos a la diversidad biológica, incluyendo la salud humana. En cada caso las soluciones propuestas se remontan hasta la obligación internacional y los objetivos de los Protocolos.

²¹ “...las disposiciones del presente Protocolo respecto del procedimiento de acuerdo fundamentado previo no se aplicarán al movimiento transfronterizo de organismos vivos modificados destinados a uso confinado realizado de conformidad con las normas de la Parte de importación. Artículo 6.2 del *Protocolo de Cartagena sobre la Seguridad de la Biotecnología*.”

La evolución de la biología sintética, la genómica y la síntesis química del ADN podría alterar profundamente las prácticas actuales relacionadas con la conservación y usos sustentable de la biodiversidad y las reglas que gobiernan el acceso y participación de los de beneficios.

En la era de la genómica el código genético está proliferando y es ampliamente accesible a cualquiera con una computadora y acceso a Internet. El banco genético del gobierno de Estados Unidos brinda una colección de acceso libre de todas las secuencias de nucleótidos públicamente disponibles y sus traducciones proteínicas.²² A septiembre de 2011, hay secuencias genómicas disponibles para 4035 genomas (completos o ensamblados parcialmente); 1757 genomas microbianos han sido secuenciados totalmente (incluyendo 1640 genomas bacteriales y 117 archaea); y adicionalmente 5230 genomas microbianos se encuentran en proceso de ser secuenciados y ensamblados.²³

El ADN digital es la “materia prima” (en silico) que hace posible que los biólogos sintéticos puedan integrar o re diseñar organismos vivos. En vez de buscar genes de la naturaleza o muestras de los bancos genéticos, los científicos son capaces de descargar secuencias de ADN digital que puedan ser rápidamente construidas por las fundidoras comerciales de ADN. Las órdenes de genes y secuencias genéticas por correo son comunes hoy en día. Miles de genomas microbianos ya han sido secuenciados y los científicos predicen que dentro de pocos años será posible especificar electrónicamente el genoma de un organismo complejo y recibirlo por mensajería pocos días después (sin embargo, esto tal vez no sea posible para las plantas o animales durante algún tiempo). A medida que la síntesis genética se hace más rápidamente y a más bajo costo, puede volverse realmente fácil sintetizar un microbio que encontrarlo en la naturaleza o solicitarlo de un banco genético.

Paul Oldham, del Centro ESRC para Aspectos Económicos y Sociales de la Genómica de la Universidad de Lancaster, observa: “...la extracción de datos genéticos siempre ha dependido de la colección, identificación taxonómica y almacenamiento de muestras de campo, por ejemplo como en el caso de los herbarios. Sin embargo, podemos pensar que la innovación tecnológica tal vez algún día permita la extracción de material genético in situ y la transferencia de datos a forma electrónica sin necesidad de recolección, identificación taxonómica y almacenamiento de muestras.” (Oldham, 2004).

Las muestras biológicas secuenciadas, almacenadas y transferidas en su forma digital, podrían erosionar el apoyo futuro a la conservación de la biodiversidad , tanto *in situ* como *ex situ*, y crear nuevos obstáculos a la participación justa y equitativa de beneficios derivados de la utilización de recursos genéticos, uno de los tres objetivos del CDB.

El Protocolo de Nagoya sobre Participación y Reparto de Beneficios²⁴ no cubre secuencias digitales o productos derivados de las secuencias naturales mediante herramientas de biología sintética —lo cual brinda un mecanismo potencial para la evasión del Protocolo.

²² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/lproks.cgi>

²³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/lproks.cgi>

²⁴ Adoptado por la Conferencia de las Partes del Convenio sobre Diversidad Biológica en su décima reunión el 29 de octubre de 2010 en Nagoya, Japón, y que estuvo abierto a firmas hasta el 1 de febrero de 2012.

Los acuerdos sobre transferencia de material y contratos que gobiernan el acceso e intercambio de germoplasma también podrían verse afectados. Investigadores que obtengan muestras de germoplasma de bancos genéticos, como los que administra el Grupo Consultivo en Investigación Agrícola Internacional, CGIAR, se les requiere actualmente firmar un Acuerdo (legalmente vinculante) de Transferencia de Material.²⁵ Sin embargo, el mismo investigador puede obtener secuencias digitales de ADN de bancos genéticos sin trabas legales, a menos que la accesión sea reclamada separadamente mediante una patente.

Por pedido del Grupo Ad Hoc de Composición Abierta sobre el Acceso y Participación de los Beneficios, un documento de información se preparó para examinar el concepto histórico de los recursos genéticos y su continua evolución en el contexto de las tecnologías que emergen rápidamente, como la biología sintética.²⁶ El reporte enfatiza la importancia que reviste mantener una comprensión amplia y dinámica del concepto de recursos genéticos a la luz de las tecnologías en rápido desarrollo:

“Si el concepto de los recursos genéticos se comprende de manera limitada en relación con el actual estado de conocimiento, el sistema de Acceso y Participación de los Beneficios tal vez no pueda capturar el valor potencial futuro del material genético, y menos cuando se usa en biología sintética o es base para otras nuevas tecnologías bio-económicas. Un régimen internacional de Acceso y Participación de los Beneficios podría mantener una comprensión amplia y dinámica del concepto de recursos genéticos.” (Schei y Tvedt 2010).

Tercera parte: Impactos potenciales de la biología sintética en la biodiversidad y en la seguridad alimentaria y la salvaguarda de los formas de sustento, especialmente en el mundo en desarrollo

Las aplicaciones de la biología sintética presentan enormes impactos potenciales sobre la biodiversidad, las formas de sustento y la seguridad alimentaria de los agricultores en pequeña escala, los habitantes de los bosques, los pastores y las comunidades pesqueras que dependen de la biodiversidad, especialmente en el mundo en desarrollo.

La “bioeconomía” se refiere de manera amplia a las actividades económicas relacionadas con la invención, desarrollo, producción y uso de productos y procesos biológicos —incluyendo la biología sintética. (OCDE 2011). Con los avances en la ingeniería de rutas metabólicas, quienes desarrollan la biología sintética convierten células microbianas en “fábricas vivas de compuestos químicos” que pueden elaborar sustancias que no producirían de manera natural. Los procesos de producción microbianos dependen de la fermentación, y la fermentación requiere azúcares para poder ocurrir (es decir, biomasa). La biomasa se define como la

²⁵ Un Acuerdo de Transferencia de Material (MTA) es un contrato que gobierna la transferencia de materiales de investigación de una de las partes a la otra cuando quien recibe intenta usarlos para sus propios propósitos de investigación. Los ATM definen los derechos del proveedor y de quien recibe con respecto a los materiales y lo que de ello se derive.

²⁶ UNEP/CBD/WG-ABS/9/INF/1

“fracción biodegradable de productos y residuos de la agricultura (incluyendo sustancias vegetales y animales), la silvicultura e industrias relacionadas, así como la fracción biodegradable de los residuos industriales y municipales.”²⁷

Si bien algunos observadores consideran que la bioeconomía del siglo 21 podría mejorar en gran medida la sostenibilidad ambiental e impulsar la productividad agrícola y los procesos industriales, muchos han soslayado la demanda de biomasa que acompañará los procesos basados en la producción biológica, y el subsecuente impacto sobre el uso del suelo y la biodiversidad.

1) A la fecha, ningún estudio ha examinado sistemáticamente la creciente demanda de biomasa y el impacto subsecuente sobre la biodiversidad que pueda resultar de la alimentación, con insumos de biomasa, de procesos de fermentación a escala industrial mediante organismos sintéticos diseñados.

Las aplicaciones comerciales de la biología sintética dependerán del acceso a procesos de producción de base biológica alimentados con biomasa. Con aproximadamente el 86% de la biomasa global ubicada en los trópicos y subtropicos, los países en desarrollo ya están en la mira como las fuentes más importantes de biomasa para proveer insumos a nivel industrial para tanques de fermentación y biorrefinerías (Grupo ETC, 2010). Compañías de biología sintética como Amyris, Solazyme y LS9, por ejemplo, establecen sus operaciones en Brasil precisamente debido a la disponibilidad de insumos derivados de la caña de azúcar; GlycosBio localizará sus instalaciones productivas en Malasia debido a los insumos de bajo costo de las palmas de aceite. BioArchitecture Lab instaló en Chile una productora de macroalgas para contar sus propios insumos para sus operaciones de biología sintética. En septiembre de 2011 el director ejecutivo de una empresa de biología sintética dijo a *Business Week*, “Recorro el mundo en busca de azúcares baratos” (Martin 2011).

Las aplicaciones actuales y en el corto plazo de la biología sintética *no se limitan* a la producción de biocombustibles. Con miles de millones de dólares de inversiones públicas y privadas (que incluyen a las corporaciones más grandes del mundo de energía, química y negocios agrícolas), la visión que tienen es usar la biomasa como insumo para microbios de diseño que serán usados para transformar celulosa vegetal en combustibles, compuestos químicos, plásticos, fibras, fármacos y más. ¿Qué tanto la demanda de biomasa se incrementará como resultado de las aplicaciones de biología sintética? Los cálculos no están disponibles, pero la cantidad de biomasa que se requeriría para operar una sola biorrefinería sugiere que los requerimientos de biomasa para la producción industrial de organismos sintéticos podría tener implicaciones profundas para el uso y la transformación de los suelos. Por ejemplo:

- Dupont usa levadura alterada artificialmente para fermentar azúcares derivados del maíz que producen propanediol, un precursor de la fibra termoplástica de polímeros comercializada como Sorona. La biorrefinería de escala industrial de DuPont con sede en

²⁷ Directiva de la Unión Europea 2001/77/EC (RES-E).

Tennessee (Estados Unidos) requiere 40 mil acres de maíz (16 mil 190 hectáreas) para producir 100 millones de libras (unos 45 millones de kilogramos) de Sorona (Anónimo 2006).

- Amyris, Inc., diseñó con biología sintética la ruta metabólica de la levadura para producir una molécula llamada farneseno —un bloque esencial de construcción para un amplio rango de productos químicos (detergentes, cosméticos, perfumes y lubricantes industriales así como combustibles para el transporte). Amyris ya aseguró su capacidad productiva en Brasil. La compañía planea producir farneseno procesando dos millones de toneladas anuales de caña de azúcar (Anónimo 2010).
- Mascoma seleccionó la ubicación de su biorrefinería de escala comercial, en la que produce etanol a partir de celulosa, debido a su proximidad a los aproximadamente 8.3 millones de acres de bosques madereros en el norte de Michigan (Estados Unidos). Su etanol deriva del procesamiento de astillas de madera, brea y otros productos forestales secundarios. (Brady, 2001).
- Según la Biotechnology Industry Organization, con sede en Estados Unidos, al menos 500 mil acres de tierras de cultivo se requieren actualmente para sostener una biorrefinería a escala comercial. (Biotechnology Industry Organization, 2006).

Quienes promueven la biología sintética señalan que sus aplicaciones futuras no necesariamente requieren insumos derivados de cultivos, sino que utilizarán la biomasa agrícola o los “residuos” forestales, o fuentes no alimentarias como las algas de rápido crecimiento que requerirán una fracción de la tierra que se necesita actualmente para producir biocombustibles derivados de maíz, soya, palma aceitera o celulosa. Sin embargo, una evaluación de impacto ambiental de la producción de combustibles derivados de celulosa y de algas señala que habrá requerimientos significativos de mayores volúmenes de agua y nutrientes para mantener la fertilidad de los suelos en los sistemas agrícolas o para lograr un cultivo sustentable de algas:

Residuos agrícolas: la remoción de la biomasa remanente de los suelos agrícolas (como los rastrojos del maíz, o las cáscaras de arroz) para convertirlos en combustibles u otros compuestos conducirá a una disminución de la fertilidad y la estructura de los suelos y una necesidad más grande del usos de fertilizantes para mantener la productividad. Estudios han demostrado que los suelos agrícolas en Estados Unidos, por ejemplo, ya han perdido entre el 30 y el 50% de su carbono orgánico desde que comenzó a cultivarse (en muchos casos, hace poco más de un siglo). Un texto de 2009 demuestra que la remoción total o parcial del rastrojo del maíz —que generalmente se incorpora nuevamente a los campos durante la preparación de los suelos en Estados Unidos— hará que bajen aún más los niveles de carbono y provocará una reducción del rendimiento en los años subsecuentes (Blanco-Canquia, 2009).²⁸ En un documento publicado en 2007 por *Agronomy Journal*, agrónomos asociados con el Departamento de Agricultura de Estados Unidos confirmaron que la necesidad de mantener el

²⁸ El texto *Corn Stover Removal for Expanded Uses Reduces Soil fertility and Structural Stability*, por Humberto Blanco Canquia y R. Lal, se publicó en *Soil Sci Soc Am J.* 73: 418-426 (2009). Documentó 4 años de impactos de la remoción sistemática del rastrojo, con indicadores seleccionados de la fertilidad de la tierra y la estabilidad estructural a lo largo de tres diferentes tipos de suelo en Ohio- La remoción total del rastrojo redujo el N total, en promedio, 820 kg/ha en los suelos con proporción equilibrada de arena, limo y arcilla (silt-loams). Redujo el fósforo disponible en 40% y la capacidad de intercambio catiónico. El potasio (K+) intercambiable se redujo en 15% en los suelos con arena, limo y arcilla al remover el 75 % del rastrojo y se redujo en 25% con la eliminación total de los residuos agrícolas.

carbono orgánico en los suelos en la medida suficiente para conservar la fertilidad y la estabilidad de las tierras, sería un obstáculo considerable para la disponibilidad de biomasa celulósica para la producción de biocombustibles (Willhelm, 2007). De tal forma que la obtención de materia celulósica también compite con la producción alimentaria desde el momento en que resulta en una disminución de la fertilidad del suelo, lo cual a su turno ocasionaría un incremento en la demanda de fertilizantes, con la correspondiente subida de los precios. El uso global de fertilizantes creció 31% entre 1996 y 2008 debido en parte a las plantaciones para biocombustibles (Bradsher y Martin, 2008). Sin embargo los cálculos hechos por analistas de la industria de fertilizantes muestran que si se retira de los campos de cultivo el rastrojo de maíz en una proporción del 40% para utilizarlo en producción de combustibles, habría un incremento anual de las ventas en Estados Unidos de fertilizantes de nitrógeno, fosfato y potasio en 20, 14 y 110 por ciento respectivamente. (Fixen, 2009). El aumento en el uso de fertilizantes se asocia con el aumento de las emisiones de óxido nitroso (N_2O) de la agricultura —un gas con efecto de invernadero muy potente. El N_2O tiene un potencial de calentamiento global 298 veces mayor al dióxido de carbono, equivalente a una temporalidad de más de 100 años (IPCC 2007).

Algas: la producción de algas se planea principalmente para sistemas de lagunas poco profundas o en biorreactores cerrados desplegados sobre grandes áreas de desiertos, con requerimientos intensivos de energía para circular el agua y un uso constante de fertilizantes. En un análisis reciente del ciclo de vida de los biocombustibles derivados de algas, los investigadores concluyeron que la producción de algas consume mucha más agua y energía que otros insumos para la producción de biocombustibles, como la canola, el maíz y el pasto varilla, con emisiones de gases con efecto de invernadero más altas (Clarens 2010).

2) Nuevos sustitutos naturales fabricados por organismos que son modificados con ADN sintetizado en laboratorio tienen el potencial para impactar de manera negativa las exportaciones de materias primas o commodities y desplazar trabajadores agrícolas.

Mientras los gobiernos, la industria y los científicos en los países de la OCDE han señalado rápidamente las potenciales contribuciones de la biología sintética a la sostenibilidad ambiental y el desarrollo en el Sur global, los potenciales impactos negativos de la biología sintética sobre las economías en desarrollo, particularmente en los países menos desarrollados que dependen de las exportaciones agrícolas, han recibido mucha menor atención. La historia muestra que habrá un impulso para reemplazar ingredientes e insumos de alto valor con materias primas más baratas. Muchos compuestos naturales (como aceites naturales y químicos aromatizantes) se obtienen de plantas que crecen en los trópicos y subtrópicos. Las empresas de biología sintética están asociándose con las compañías de saborizantes y fragancias más grandes del mundo para desarrollar una ruta biosintética comercialmente viable para expresar genes vegetales (naturales) en microbios diseñados en laboratorios. En las palabras de uno de los científicos de la biología sintética, “necesitamos ser capaces de manufacturar en el interior de un microbio cualquier compuesto que las plantas produzcan” (Specter 2009). Por ejemplo, Amyris, Inc. es socia de las firmas multinacionales Givaudan y Firmenich y la compañía suiza Evolva trabajaron International Flavors and Fragrances para “desarrollar” ingredientes “de fuente

sostenible” para ²⁹este mercado. El valor estimado del mercado global de compuestos para saborizantes y fragancias fue de 20 mil millones de dólares en 2007 (Hansen et al 2009). La viabilidad comercial depende de la capacidad de los microbios sintéticos para producir químicos naturales de alta calidad a costos menores de lo que implican los procesos actuales.

²⁹ Detalles disponibles en los sitios web de las empresas:
<http://www.amyris.co/markets/chemicals/flavors-and-fragrances> ;
<http://www.evolva.com>

Compuestos naturales que se están desarrollando o comercializando en sistemas de producción basados en organismos sintéticos

Compuesto natural	Institución/firma que desarrolla la producción mediante biología sintética	Estado de desarrollo	Fuente del producto natural	Producción mediante biología sintética	Tamaño/valor del mercado (aproximado)
Artemisinina (<i>Artemisia annua</i>)	Amyris / Sanofi-Aventis; Riken Institute	A comercializarse en 2012 por Sanofi	China, Vietnam, Camerún, Etiopía, Kenya, Mozambique, Tanzania, Uganda y Zambia	Estados Unidos, República Checa, Sudáfrica, Japón	La demanda global de artemisinina en 2012 es ~185 MT;
Aceite de jojoba	LS9 Inc	Pre-comercialización	Argentina, Australia, Chile, Egipto, India, México, Perú, Sudáfrica, Estados Unidos	Estados Unidos	~5,000 toneladas de jojoba se utilizan en productos de cuidado personal en todo el planeta
Regaliz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	RIKEN Institute, Tokiwa Phytochemical Co. (Japón)	Pruebas de principio	India, España, Irak, Irán, Turquía, Rusia, China, Mongolia, Kazajistán	Japón	Mercado de regaliz valuado en US~\$42 millones (2007)
Aceite de palma (<i>Elaeis species</i>)	Solazyme/Unilever, Synthetic Genmics Inc./Genting Group	Investigación y Desarrollo	Malasia, Indonesia, Tailandia, Colombia, Benin, Kenya, Ghana	Estados Unidos	48 millones de toneladas de aceite de palma (equivale al 30% de la producción global de aceites y mantecas)
Caucho natural (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Amyris/Michelin; Genencor/Dupont (USA) Goodyear Tire & Rubber Co.; GlycosBio/ Bio-XCell Sdn Bhd (Malaysia)	Se comercializará en 2013 (Genencor/Goodyear) o 2014 (GlycosBio)	Tailandia, Malasia, Indonesia, India, Vietnam, China, Sri Lanka, Camboya, Papua Nueva Guinea, Filipinas	Estados Unidos, Malasia	8.9 millones MT (demanda de isopreno <i>per annum</i>)
Piretrina (<i>Tanacetum cinerariaefolium</i>)	Wageningen University	Investigación y Desarrollo	Kenya, Australia, Tanzania, Japón, Dalmacia, Ecuador, Ruanda, Uganda, Papua Nueva Guinea	Países Bajos	2,850 toneladas de flores de piretrina se cosechan anualmente
Stevia (<i>Stevia rebaudiana</i>)	Evolva, Inc. (Suiza), Vineland Research (Canada)	Pre-comercial, I&D; 2015, fecha programada para lanzamiento	Paraguay, Brasil, Argentina Uruguay, Israel, China, Tailandia, Estados Unidos	Estados Unidos	En 2010 se extrajeron 3,500 toneladas
Taxol (<i>Taxus brevifolia</i>)	Universidad de California en Berkeley	Prueba de principio	Estados Unidos/ Canadá	Estados Unidos	N/A
Vainilla (<i>Vanilla planifolia</i>)	Evolva Inc	La producción se está escalando. Se comercializará en 2014	Madagascar, Comoros, REunion, Indonesia, Polinesia francesa, Mexico, China, Malawi, Uganda, Tonga	Dinamarca, Suiza	Aproximadamente USD \$ 200 millones
Vinblastina (<i>Catharantus Roseus</i>)	MIT (la vinca de Madagascar, ingrediente activo de Catharantus Roseus, está siendo usada como armazón para la biología sintética en vez de microbios)	Investigación y Desarrollo	Madagascar, China, India, Israel	Estados Unidos	□1000 toneladas exportadas de Madagascar por año (FAO, 2003).

Las aplicaciones comerciales de los organismos de diseño de la biología sintética tienen el potencial de desestabilizar los mercados de materias primas, afectar el comercio y eliminar empleos. El desplazamiento de trabajadores ocasionado por la obsolescencia de las materias primas (commodities) o por la sustitución con productos sintéticos cuyas cualidades se promueven como “equivalentes” a las de los productos de fuente natural, podrían tener enormes impactos adversos sobre los trabajadores agrícolas en el mundo en desarrollo, especialmente quienes no tienen la capacidad para responder a demandas repentinas de nuevas habilidades o diferentes materias primas. Algunos señalan que las herramientas de la biología sintética ofrecen el potencial para que los países en desarrollo innoven, diversifiquen y valoricen sus materias naturales. Es muy temprano para predecir con certeza cuáles commodities o cuáles trabajadores agrícolas serán afectados y qué tan rápidamente. Los estudios de caso presentados a continuación ofrecen un vistazo de los impactos potenciales de la biología sintética en las materias primas tropicales, derivadas de plantas, en los países en desarrollo.

Estudio de caso No. 1 Vainillín y la biología sintética

El vainillín, —el sabor más popular del mundo— se extrae de la semilla curada de la orquídea de la vainilla (*Vanilla planifolia*). La producción de vainillín natural consume tiempo y trabajo: 1 kg de vainillín requiere aproximadamente 500 kg de vainas y la polinización manual de aproximadamente 40 mil flores. (Hansen et al 2009) El vainillín natural se vende a un precio que oscila entre \$1,200 a \$4,000 dólares por kilo. El mercado anual mundial para la vainilla de origen vegetal es de aproximadamente 240 millones de dólares, y se calcula que 200 mil personas están involucradas en la producción de entre 2 mil y 3 mil toneladas métricas de frijoles de vainilla curada.³⁰ Históricamente, Madagascar y otras naciones insulares en el suroeste del Océano Índico (Comoros, Reunión) dan cuenta de tres cuartas partes de la producción mundial de vainilla. Los ingresos por exportaciones en la región dependen en gran medida del cultivo de la vainilla. Aproximadamente 80 mil familias cultivan orquídeas de vainilla en Madagascar sobre unas 30 mil hectáreas. En Comoros, se calcula de entre 5 y 10 mil familias dependen de la producción de la vaina. En México, 4 mil familias campesinas cultivan la vainilla, 8 mil más en África central (Uganda, República Democrática del Congo, Tanzania). En años recientes, Indonesia y China se han convertido en productores importantes, otros productores de vainilla incluyen la Polinesia Francesa, Malawi, Tonga, Turquía e India.

El comercio internacional de vainilla natural se caracteriza por su extrema volatilidad. Debido a la alta calidad de la vainilla de origen natural, el vainillín artificial no ha logrado eliminar la demanda del muy costoso saborizante natural.

La producción de vainilla artificial no es nueva. Debido al alto costo de la vainilla natural, menos del 1% de la producción global de vainillín deriva de las vainas naturales cultivadas. La

³⁰ Comunicación personal con Michel Grisoni, CIRAD (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement), con sede en Reunion. Todos los cálculos de la producción de vainilla y las prácticas agronómicas las brindó Michel Grisoni.

mayoría del vainillín artificial se sintetiza mediante el uso de lignina químicamente tratada, derivada de una pulpa de madera, un proceso que involucra hidróxido de sodio u otros solventes químicos y se vende por 15 dólares por kilogramo –una fracción mínima de lo que cuesta la vainilla natural. (La lignina es un compuesto químico complejo, derivado de la biomasa maderosa). Sin embargo, debido a la alta calidad de los frijoles naturales de la vainilla, el vainillín artificial no ha logrado capturar el selecto mercado de la vainilla natural.

En 2010, Evolva, compañía de biología sintética con sede en Suiza, firmó un acuerdo de cuatro años con el Council for Strategic Research (consejo para la investigación estratégica) del gobierno de Dinamarca para desarrollar una ruta ambientalmente aceptable de producción, comercialmente viable, para la producción biosintética del vainillín. Los científicos ya han construido una ruta de fermentación basada en la levadura para producir vainillín y otros saborizantes derivados de la vainilla. En 2008 los investigadores de Evolva describieron la creación de una ruta “totalmente nueva” para producir vainillín a partir de la glucosa en dos cepas de levadura; la nueva ruta incluye genes bacterianos, vegetales, humanos y moho. (Hansen et al. 2009). Evolva piensa que su vainillín fermentado puede capturar hasta \$ 360 millones del mercado global. (Comunicación personal con el Director Ejecutivo de Evolva, Neil Goldsmith, 5 de octubre de 2011).

La compañía asegura que produce vainillín en levadura diseñada a un precio que es competitivo con el vainillín artificial más caro. La compañía considera que el vainillín producido mediante biología sintética es más sostenible ambientalmente debido a que no incluye los procesos corrosivos químicos que son necesarios para producir el saborizante artificial. Evolva escalará el proceso en 2012 y planea lanzar ese producto comercialmente en 2014.

A estas alturas, no es posible predecir si el vainillín fermentado de Evolva reemplazará alguna porción del mercado de vainilla natural, obtenida de los frijoles curados e la vainilla. La compañía asegura que que no espera acaparar el mercado reconoce que el vainillín fermentado de la compañía no es equivalente al frijol curado de vainilla, pero dice que el perfil de sabores del vainillín producido por la levadura diseñada es más complejo y más cercano que el vainillín artificial al sabor natural de la vainilla. (comunicación personal con el Director de Evolva, Neil Goldsmith, 5 de octubre de 2011). Evolva quiere reproducir varias de las moléculas incluidas en el complejo perfil de sabores de la vainilla natural. La viabilidad comercial finalmente dependerá de muchos factores; sin embargo, si Evolva logra la fabricar el sabor a vainilla que pueda producirse en grandes volúmenes por una fracción del costo del producto natural, tendrá el potencial para brindar un sustituto bio-derivado para alguna porción del mercado de vainilla natural.

Estudio de caso No. 2: Caucho (isopreno) y biología sintética

Aparte de la categoría de biocombustibles, el caucho es el producto tropical, de origen botánico, que está recibiendo la mayor atención por parte de las empresas de biología sintética. Su principal interés en este rubro es el isopreno, la molécula crucial para la “construcción” del caucho sintético. El gen que codifica el isopreno se ha identificado solamente en el árbol de hule (*Hevea brasiliensis*). En 2010, Genencor, subsidiaria de DuPont, anunció que había usado biología sintética para producir lo que llamó “Bioisopreno”. La meta es manufacturar

Biolisopreno mediante fermentación. La demanda global de isopreno se estima en 850 mil toneladas métricas por año.³¹ Además de usar el caucho sintético para la manufactura de neumáticos, el isopreno sirve para la producción de muchos insumos industriales, como guantes quirúrgicos, balones, adhesivos, etc.

Asia es por mucho el productor más grande de caucho. En 2010, la producción de caucho natural fue de 10.4 millones de toneladas métricas. Cinco países de Asia dieron cuenta del 83% de todo el hule natural producido en el mundo. Según el International Rubber Study Group, 80% de todo el caucho natural lo producen campesinos en pequeña escala cuya parcela mide entre una y dos hectáreas.³² Globalmente, unos 20 millones de familias campesinas dependen del caucho natural para su sustento. Para los cuatro principales exportadores (Tailandia, Indonesia, Malasia, Vietnam), las exportaciones de caucho natural fueron valuadas en unos 25 mil millones de dólares para 2010.

LOS 5 PRODUCTORES PRINCIPALES DE CAUCHO

País	Producción de caucho natural (millones de toneladas métricas)
Tailandia	3.3
Indonesia	2.7
Malasia	0.9
India	0.9
Vietnam	0.8

Fuente: International Rubber Study Group

El desarrollo de sustitutos artificiales para el caucho derivado de fuentes naturales tiene más de un siglo. El caucho sintético se fabrica casi siempre de la síntesis química de isopreno derivado del petróleo. Las empresas de biología sintética compiten ahora para producir una versión más barata del isopreno en organismos sintéticos. El objetivo es reducir la dependencia de la industria de los neumáticos con respecto al caucho sintético, derivado del petróleo, y tal vez, capturar alguna porción del mercado del caucho natural.

Tres equipos comerciales están usando biología sintética para fabricar isopreno en fábricas celulares microbianas mediante fermentación:

- Genencor (ahora propiedad de DuPont), con Goodyear Tire & Rubber, desde 2007 para desarrollar Biolisopreno. Genencor predice que su producto alcanzará el mercado en 2013.
- En septiembre de 2011, Amyris, Inc., anunció una asociación con el fabricante francés de llantas Michelin para desarrollar y comercializar isopreno.
- La empresa GlycosBio con sede en Texas anunció en mayo una colaboración con Bio-XCell Sdn Bhd de Malasia para construir una biorefinería con capacidad planeada de 20

³¹ <http://www.glycosbio.com>

³² 2010 Estadísticas sobre la producción y exportación natural de caucho por International Rubber Study Group, Singapore. <http://www.rubberstudy.com/>

mil toneladas métricas por año para producir isopreno usando glicerina derivada del aceite de palma como materia prima. La compañía planea producir bio-isopreno para aplicaciones comerciales de caucho en 2014.

La industria de los neumáticos es la fuerza detrás de los cambios en la demanda de caucho natural. Aunque el caucho natural puede remplazarse por el sintético en otros usos, en el caso de los neumáticos el caucho natural es aún un componente vital e irremplazable. Más del 60 por ciento de todo el caucho natural se usa en llantas. (El contenido es aproximadamente del 50%).

El Biolsopreno ya se está usando en neumáticos prototipo: según un informe en *Industrial Biotechnology*, “el actual estado del arte de la tecnología presenta resultados en la producción, recuperación, polimerización y manufactura de llantas con el componente de isopreno producido mediante fermentación. Se está trabajando en mejoras continuas, tanto en la fábrica celular como en el proceso de producción.”(Whited et al 2012). Genencor predice que su producto alcanzará el mercado comercial en 2013.

Es muy pronto para predecir si el bio-isopreno podrá capturar una porción significativa del mercado de caucho natural. Pero los científicos que trabajan en Biolsopreno afirman que tiene potencial para constituirse en una alternativa a gran escala para el hule natural (Hevea) y para el isopreno derivado del petróleo. (Erickson et al. 2011).

Estudio de caso no. 3: Artemisinina y biología sintética

Artemisinina, el ingrediente clave en el fármaco anti-malaria más efectivo en el mundo, se extrae de la *Artemisia annua*, conocida también como ajeno dulce (Dalrymple, 2008). Según la OMS, las terapias basadas en artemisinina brindan el tratamiento más efectivo contra la malaria. La OMS requiere que la artemisinina sea mezclada con otras drogas para la malaria (ACT, terapias combinadas con base en artemisinina, por sus siglas en inglés) para prevenir que el parásito de la malaria desarrolle resistencia.

Hoy la industria farmacéutica obtiene la artemisinina natural de miles de agricultores en pequeña escala que cultivan la planta en China, Vietnam, Kenya, Tanzania, India, Uganda, Gambia, Ghana, Senegal y Brasil. En África del este, aproximadamente 1 000 agricultores en pequeña escala (con una parcela promedio de .03 hectáreas) y unos 100 productores en gran escala (con parcelas promedio de 3 ha., cultivan artemisia (Heemskerk, 2006). Sin embargo, el suministro global de artemisinina natural ha experimentado ciclos de auge y caída y los fármacos anti-malaria tienen precios que los pobres nunca pueden pagar. Debido al incremento en la demanda y el reforzamiento de las campañas anti-malaria, el Royal Tropical Institute de Holanda predijo en 2006 que el cultivo de artemisia se extendería a aproximadamente 5 mil agricultores en pequeña escala y a 500 de escala mayor.

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO ACTUAL: En 2006, el profesor Jay Keasling de la Universidad de California en Berkley y 14 colaboradores anunciaron que habían desarrollado mediante ingeniería una cepa de levadura para producir ácido artemisínico, un precursor de la artemisinina. (Keasling, 2006). Con un apoyo de 42.5 millones de dólares de la Fundación Bill & Melinda Gates, los investigadores lograron la compleja tarea de diseñar la ruta metabólica, que incluyó 12 nuevas porciones genéticas. (Withers and Keasling 2007). El microbio se comporta

como una fábrica en miniatura para producir ácido artemisínico, y luego se utiliza un proceso químico para convertir ese ácido en artemisinina. En 2008, Amyris concedió una licencia sin obligación de pago de su levadura sintética a Sanofi-aventis por la manufactura y comercialización de los fármacos basados en artemisinina, con el fin de lograr la viabilidad de ese Mercado para 2013.³³ Las compañías aseguran que la nueva tecnología diversificaría las fuentes, incrementaría los suministros de artemisinina de alta calidad y bajaría el costo de las terapias basadas en ella. Si la producción microbiana de artemisinina sintética tiene éxito comercial, las futuras provisiones de artemisinina provendrían de fábricas microbianas en vez del ajeno.

Malaria, una enfermedad que puede ser prevenida y curada, es la quinta causa de muerte entre las enfermedades infecciosas a nivel global y la segunda causa de fallecimientos en África, después del HIV/SIDA. Todo mundo está de acuerdo en que los fármacos contra la malaria deben ser accesibles a todos los que los necesiten. Pero algunos investigadores cuestionan si las opciones sostenibles y descentralizadas para prevenir y curar la malaria y aumentar las provisiones de artemisinina están siendo afectadas por favorecer los esfuerzos de alta tecnología para diseñar microbios sintéticos (Heemskerk et al. 2006; Grupo ETC 2007). Si la producción comercial de artemisinina sintética es comercialmente viable las firmas farmacéuticas serán beneficiadas con el remplazo de un diverso juego proveedores pequeños, con una o dos fábricas. El Royal Tropical Institute nota que “las empresas farmacéuticas acumularán control y poder sobre el proceso de producción; los productores de Artemisia perderán una fuente de ingresos y la producción, extracción y posible elaboración de terapias basadas en la planta en regiones donde prevalece la malaria se turnará a los lugares importantes de producción propiedad de las compañías farmacéuticas en el Occidente.” (Heemskerk et al. 2006)

El Royal Tropical Institute asegura que los suministros suficientes de Artemisia podrían obtenerse únicamente cultivando mayores cantidades de ajeno, especialmente en África. “Desde un punto de vista técnico es posible cultivar suficiente artemisia y extraer suficiente artemisinina para curar a todos los enfermos de malaria en el mundo. Las terapias combinadas con base en artemisinina estarían disponibles a un precio accesible en el plazo de 2 a 3 años.” (Heemskerk et al. 2006, p. i). El informe calcula que entre 17 mil y 27 mil hectáreas de artemisia annua se requerirían para satisfacer la demanda global de terapias basadas en ese ingrediente, las cuales serían cultivadas por agricultores en áreas adecuadas del mundo en desarrollo. Después del reporte del Royal Tropical Institute, los agricultores cultivaron decenas de miles de hectáreas adicionales y en 2007 el mercado de artemisinina se saturó con la oferta. Los precios se desplomaron de más de \$1,100 dólares por kilogramo a unos 200 dólares por kilogramo, dejando en quiebra a unos 80 procesadores y a muchos agricultores. Como resultado, la disponibilidad del ingrediente nuevamente se redujo por debajo de la demanda (van Noorden 2009). El alza en la producción de 2007 demostró que es factible cumplir con la demanda mundial de artemisinina mediante los suministros botánicos. El organismo internacional de compras de fármacos, UNITAID, estableció subsecuentemente el sistema de suministro seguro de artemisinina (A2S2), iniciativa para brindar préstamos e inversiones a la

³³ Detalles disponibles en sitio web de Amyris <http://www.amyris.com>

cadena de suministros para incrementar la cosecha de Artemisia a niveles altos pero sostenibles.³⁴ En 2011, la producción de artemisinina de los cultivos cosechados se calculó en 150 a 170 toneladas métricas, cercana a los niveles de 2007. Según la A2S2, “El panorama actual indica que el suministro de artemisinina estará cercano a cumplir la demanda para 2012.” (A2S2 2011).

El Instituto Tropical de Holanda, en su informe de 2006 advirtió que la perspectiva de producción de artemisinina sintética podría desestabilizar aún más un muy joven mercado para la artemisia natural, mermando la seguridad de los agricultores que están comenzando a cultivarla por primera vez: “cultivar artemisia es arriesgado y no será lucrativo por mucho tiempo, debido a la producción sintética que se espera comience en el futuro próximo.” (Heemskerk et al. 2006, pp. i-ii).

Las plantas medicinales tradicionales ofrecen enorme potencial para el desarrollo de nuevos tratamientos anti-malaria, pero pocos recursos se han dedicado a ello. Un reporte de 2010 del World Agroforestry Centre señala que más de un millar de especies vegetales son identificadas por curadores tradicionales como efectivas en la prevención y/o tratamiento de uno o más de los síntomas reconocidos de la malaria. Entre ellos, los practicantes de medicinas tradicionales, las comunidades rurales y los científicos han descrito 22 especies de árboles y arbustos que podrían cultivarse y desarrollarse por campesinos en el Este de África (Dharani et al. 2010).

Parte 4: Preocupaciones adicionales relacionadas con la biología sintética y la biodiversidad

Bioseguridad y armas biológicas: Existe preocupación acerca de las posibilidades de mal uso de la biología sintética, como podría ser el caso de su aplicación para usos hostiles. La construcción rápida y barata de largas tiras de ADN sintetizado en laboratorio posibilita la producción de patógenos conocidos. En 2005 los científicos recrearon el virus de la influenza de 1918, ya extinto, que causó la muerte a entre 20 y 50 millones de personas a principios del siglo 20. En octubre de 2011, investigadores reportaron que utilizaron ADN extraído de víctimas de la Peste Negra —la enfermedad del siglo 14 que mató a 50 millones de personas— para reconstruir una secuencia del genoma bacteriano *Yersinia pestis* (Bos et al. 2001). El objetivo de los investigadores es modificar eventualmente la bacteria viva de la enfermedad de modo que su genoma sea idéntico al del patógeno de la Peste Negra —un microbio que podría manejarse únicamente en laboratorios de muy alto nivel de bioseguridad (Wade, 2011). Mientras tanto la secuencia puede adquirirse libremente a orden de Internet y es posible reconstruirla mediante biología sintética. Una empresa de síntesis de ADN, Blue Heron Biotechnology, informó que ha recibido solicitudes de secuencias de ADN con el código de una toxina vegetal, y solicitudes también de una parte del virus de la viruela (ambas solicitudes fueron rechazadas) (Wade 2007). La Convención sobre Armas Biológicas y Tóxicas de 1972 implícitamente prohíbe la síntesis de microorganismos nuevos para propósitos hostiles. Tucker

³⁴ <http://www.a2s2.org/>

y Zalisnkas señalan que la Convención hace muy poco para evitar el uso deliberado de la biología sintética para propósitos hostiles porque 1) hay 19 países que nunca la han firmado ni ratificado (hasta octubre de 2010);³⁵ 2) le faltan mecanismos de verificación formal; 3) no es vinculante para los actores que no son Estados (Tucker y Zalinskas 2006). Las directrices para la detección de la síntesis de ADN son formuladas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos. Éstas son voluntarias y aplican solo al ADN de doble hebra. Los estándares voluntarios han sido criticados por algunos investigadores como no eficaces al momento de resolver riesgos de seguridad (IRGC 2010).

Propiedad intelectual: Hay preocupación por la posibilidad de que los reclamos de propiedad intelectual sobre los productos y procesos de la biología sintética pudieran inhibir la investigación básica, restringir el acceso a la información necesaria para hacer una efectiva evaluación de los riesgos y concentrar la propiedad y el control en manos de enormes empresas transnacionales. Ya se han otorgado patentes sobre muchos de los productos y procesos relacionados con la biología sintética. Ejemplos: 1) patentes de métodos para la construcción de hebras de ADN; 2) patentes sobre la maquinaria celular de células sintetizadas en laboratorio, como ribosomas modificados; 3) patentes sobre genes o partes genéticas representadas por su información de secuenciamiento; 4) patentes sobre el rutas biosintéticas de diseño; 5) patentes sobre proteínas y aminoácidos nuevos y existentes; 6) patentes sobre nucleótidos nuevos que aumentan y reemplazan las letras del ADN.

Recomendaciones

Recomendamos que el OCSATT, en el desarrollo de opciones y asesoría sobre el tema nuevo y emergente de la biología sintética para la consideración de la COP11, considere las siguientes acciones/recomendaciones:

Acciones recomendadas bajo el Convenio de Diversidad Biológica

- Las Partes del Convenio de Diversidad Biológica, en concordancia con el Principio de Precaución, que es crucial cuando se trata de temas científicos y tecnológicos nuevos y emergentes, debe asegurar que las partes genéticas sintéticas³⁶ y los organismos vivos modificados producidos mediante biología sintética no se liberen al ambiente o se utilicen comercialmente hasta que haya una base científica adecuada sobre la cual justificar tales actividades y se otorgue debida consideración a los riesgos asociados a la diversidad biológica, también incluyendo los riesgos socio económicos y los riesgos para el ambiente, la salud humana, los sustentos, la cultura y el conocimiento tradicional, prácticas e innovaciones.
- Como primeros pasos en el tratamiento de estas tareas, las Partes deben someter a la Secretaría Ejecutiva sus puntos de vista y experiencias e identificar huecos en la gobernanza de las partes genéticas sintéticas y organismos vivos modificados producidos mediante la biología sintética, que sean desarrollados para su liberación o uso comercial. Las Partes deben solicitar a la Secretaría Ejecutiva consolidar las contribuciones como base para trabajo posterior y convocar a un Grupo AD-Hoc de Expertos Técnicos que sea balanceado regionalmente y que incluya todos los campos y contextos necesarios para elaborar una

³⁵ [http://www.unog.ch/80256EE600585943/\(httpPages\)/04FBBDD6315AC720C1257180004B1B2F?OpenDocument](http://www.unog.ch/80256EE600585943/(httpPages)/04FBBDD6315AC720C1257180004B1B2F?OpenDocument)

³⁶ Se requiere más análisis para determinar cuáles partes genéticas sintéticas fdeben cubrirse bajo este propósito.

evaluación exhaustiva, por ejemplo la biología molecular, la ecología, las ciencias ambientales, las especialidades socioeconómicas y legales, e incluir también a los pueblos indígenas, comunidades locales, representantes de la sociedad civil, agricultores, pastores, pescadores artesanales y otros grupos de interés con el mandato de:

- i) Analizar la pertinencia de los marcos de evaluación existentes e identificar huecos en el conocimiento y las metodologías para evaluar los impactos potenciales negativos de las partes genéticas sintetizadas en laboratorio y los organismos vivos modificados producidos mediante biología sintética sobre la biodiversidad y el ambiente.
- ii) Evaluar el impacto sobre el conocimiento tradicional, prácticas e innovaciones, derecho consuetudinario, derechos humanos y sustentos, incluyendo el uso consuetudinario de la diversidad biológica por parte de los pueblos indígenas y las comunidades locales, agricultores, pastores y pescadores que puedan sobrevenir de la apropiación de la tierra, el mar y la biomasa y el reemplazo de compuestos naturales por sistemas de producción industrial que utilicen partes genéticas sintéticas y organismos vivos modificados por la biología sintética.
 - Reconociendo el carácter modelo del Artículo 15 del Protocolo de Cartagena sobre la Seguridad de la Biotecnología, que trata de la evaluación de riesgos y minimizar los impactos adversos de los productos de la biotecnología moderna, las Partes deben adoptar medidas legales, administrativas y políticas con respecto a la evaluación de impacto ambiental de proyectos de biología sintética propuestos que puedan tener efectos significativos adversos sobre la diversidad biológica. Esto debe incluir las partes genéticas sintéticas y los organismos vivos modificados producidos por biología sintética, que se proponga liberar al ambiente así como los destinados para uso confinado, debido al hecho de que una contención efectiva en el contexto de la biología sintética puede requerir la actualización y mejora de las instalaciones para la contención.
 - En línea con la decisión V.5 III, la Conferencia de las Partes debe recomendar que, ante la ausencia actual de información confiable sobre las estrategias de biocontención sobre para el caso de la biología sintética, así como la xenobiología, la biología de espejos, los nucleótidos alternativos u otras formas de la biología sintética, sin las cuales no existe una base adecuada sobre la cual evaluar sus riesgos potenciales, y en concordancia con el Principio de Precaución, los productos que incorporen tales tecnologías no deben ser aprobados por las Partes para pruebas en el campo hasta que información científica adecuada pueda justificar dichas pruebas, y para uso comercial hasta que evaluaciones autorizadas, adecuadas y estrictamente controladas de manera científica con respecto a, entre otros, sus impactos ecológicos y socioeconómicos y cualquier efecto adverso sobre la diversidad biológica, la seguridad alimentaria y la salud humana hayan sido realizados de manera transparente y las condiciones para su seguridad y uso benéfico hayan sido validadas. Con el fin de enriquecer la capacidad de todos los países para enfrentar estos temas, las Partes deben diseminar adecuadamente la información sobre las evaluaciones científicas, incluyendo el Mecanismo de Facilitación y compartir su pericia en este aspecto;
 - La Conferencia de las Partes debe iniciar el desarrollo de un mecanismo, tratado o protocolo para lograr una evaluación más expedita de las tecnologías emergentes como la biología sintética, en la medida en que sean relevantes para la conservación y uso sustentable de la diversidad biológica y para el reparto justo y equitativo de los recursos genéticos. Tal mecanismo, tratado o protocolo, basado en el Principio de Precaución, debe ser suficiente para una evaluación anticipada de los impactos sociales, económicos, culturales así como ambientales y para la salud de las tecnologías emergentes y para compartir la información entre las Partes y otros grupos de interés.

Acciones recomendadas bajo el Protocolo de Cartagena sobre la Seguridad de la Biotecnología y el Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación Suplementario al Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología

Reconociendo la importancia de cumplir con los objetivos y artículos del Convenio cuando se enfrentan innovaciones científicas y tecnológicas de rápida emergencia, la Conferencia de las Partes debe invitar a las Partes del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología y el Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación Suplementario al Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología a:

- i) Considerar extender los requerimientos para el avance de acuerdo informado y procedimientos de evaluación de riesgo de las partes genéticas sintéticas con el fin de cubrir huecos que de otra forma permiten la evasión de las reglas acordadas bajo los protocolos. Un hueco surge de las nuevas técnicas que hacen posible importar secuencias de ADN vía Internet, de tal forma que ninguna transferencia física tiene lugar. Un segundo vacío deviene de las técnicas relacionadas que permiten que un organismo vivo modificado sea importado como un juego de partes listo para ser reconstituido, en vez de ser un organismo viable entero. Estas amenazas a los objetivos del Protocolo podrían ser atendidas al extender las reglas del acuerdo fundamentado previo, de modo que también apliquen a:
 - Agentes que construyan un organismo vivo modificado, ya sea a partir de un código electrónico o de partes genéticas;
 - y
 - Agentes que exporten partes genéticas (como los bioladrillos) que tengan viabilidad “latente” (partes que se considere que poseen suficiente potencial latente para formar o promover la formación de un organismo viable).
- ii) Considerar la exclusión de las provisiones de “uso contenido” las partes genéticas sintéticas y organismos vivos modificados producidos mediante biología sintética, con el fin de determinar los nuevos retos de confinamiento que presentan —al menos hasta que métodos efectivos de contención puedan demostrarse. Por lo cual, la exención del Artículo 6.2, de obtener acuerdo fundamentado previo para el uso contenido no aplicaría.
- iii) Considerar el caso en el cual un agente que importe organismos vivos modificados a un confinamiento (sin obtener el acuerdo fundamentado previo) y subsecuentemente busque sacarlos fuera del confinamiento, que tal agente sea entonces requerido para que busque la aprobación del regulador doméstico con base en el proceso de evaluación de riesgo que sea al menos tan fuerte como se establece en el Anexo III del Protocolo. Esto es para evitar que un agente sea capaz de lograr ventaja en jurisdicciones donde los requerimientos domésticos sean más débiles de los que aplican bajo el Anexo III.

Acciones recomendadas bajo el Protocolo de Nagoya sobre Participación y Reparto de los Beneficios

- La Conferencia de las Partes debe invitar a las Partes del Protocolo de Nagoya sobre Participación y Reparto de los Beneficios a considerar extender los acuerdos sobre participación y reparto de los beneficios para que cubran las secuencias genéticas digitales y los productos derivados de las secuencias naturales usando herramientas de biología sintética tales como las técnicas de evolución dirigida.

Referencias

A2S2, "Supporting Sustainable Artemisinin Supplies," Newsletter N° 1.

<http://us2.campaign-archive1.com/?u=336180112be9463bdd847ee07&id=4c3467a3b6>

Anónimo, 2006. The Fifth Annual Fast 50, "Charles Holliday, Corn Star."

http://www.fastcompany.com/magazine/103/open_20-holiday.html Visitado en septiembre 24, 2011.

Anónimo, 2009. Technical Opinion N° 2281/2010 – Commercial Release of Genetically Modified Yeast (*Saccharomyces Cerevisiae*) for Production of Strain Y1979 Farnesene, 6 de octubre de 2009.

<http://richardbrenneman.wordpress.com/2011/05/12/for-agrofuelgmo-wonksamyris-documents>

Anónimo, 2010. "Amyris: Farnesene and the pursuit of value, valuations, validation and vroom," *Biofuels Digest*, junio 25, 2010.

Brady, B., 2011. Testimonio ante el Comité del Senado de Estados Unidos para la audiencia de Energía y Recursos Naturales, para revisar los programas de energía con biocombustibles y temas relacionados con infraestructura de biocombustibles del Departamenteo de Energía 7 de abril de 2011.

<http://energy.senate.gov/public/ files/BillBradyTestimonyMascomaCorp.pdf>

BCC Research. Summary of Synthetic Biology: Emerging Global Markets (Resumen de los mercados emergentes en el nivel global de la biología sintética), junio de 2009: <http://www.bccresearch.com/report/BIO066A.html>

Binnewies, T., Y. Motro, P. Hallin, O.Lund, D. Dunn, T. La, D. Hampson, M. Bellgard, T. Wassenaar y D. Ussery, 2006. Ten years of bacterial genome sequencing: comparativegenomics- based discoveries. *Funct Integr Genomics*. Jul 6(3):165-85.

Biotechnology Industry Organization, 2006. Achieving Sustainable Production of Agricultural Biomass for Biorefinery Feedstock, Washington, D.C.

Blanco-Canquia , Humberto y Lai, R. 2009. Corn Stover Removal for Expanded Uses Reduces Soil Fertility and Structural Stability, *Soil Sci Soc Am J*. 73: 418-426

Bohannon, J., Mirror-Image Cells Could Transform Science - or Kill Us All (, *Wired*, noviembre 29, 2010.

<http://www.wired.com>

Bos, K., Schuenemann, V., Golding, G., Burbano, H., Waglechner, N., Coombes, B., McPhee, J., DeWitte, S., Meyer, M., Schmedes, S., Wood, J., Earn, D., Herring, A., Bauer, P., Poinar, H. & Krause, J., 2011. A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black Death, *Nature* (2011) doi:10.1038/nature10549

Bradsher, Keith y Martin, Andrew. 30 de abril de 2008. Shortages threaten Farmers key tool: Fertilizer, *New York Times*.

Brenner, K., L. You, F. Arnold. 2008. Engineering microbial consortia: a new frontier in synthetic biology. *Trends Biotechnol*, septiembre 26 (9):483-9.

Clarens, A. F., E. P. Ressurreccion, M. White y L. Colosi, 2010. Environmental Life Cycle Comparison of Algae to Other Bioenergy Feedstocks, *Environmental Science and Technology*.

- Dalrymple, D. 2010. "Artemisia annua, Artemisinin, ACTs and Malaria Control in Africa: The Interplay of Tradition, Science and Public Policy," Documento de trabajo, septiembre 20, 2010.
http://www.dfid.gov.uk/r4d/PDF/Outputs/MMV/Artemisia_annua_Artemisinin_ACTS_and_Malaria_control_in_Africa.Sept20.pdf
- Dharani, N., Rukunga, G., Yenesew, A., Mbora, A., Mwaura, L., Dawson, I., Jamnadass, R. 2010. Common Antimalarial Trees and Shrubs of East Africa: a Description of Species and a Guide to Cultivation and Conservation Through Use. Dawson I Editores, Centro de agroforestería mundial (ICRAF), Nairobi, Kenya.
- Duan, F., y J. C. March. Engineered Bacterial Communication Prevents Vibrio Cholerae Virulence in an Infant Mouse Model, 2010. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.25: 11260-1264.
- Dymond, J.S., et al. 2011. Synthetic chromosome arms function in yeast and generate phenotypic diversity by design. *Nature* *Nature*, doi:10.1038/nature10403
- Erickson, B., R. Singh y P. Winters. 2011. Synthetic biology: regulating industry uses of new biotechnologies, *Science*, Vol. 333, septiembre 2, 2011.
- ETC Group. 2007, *Ingeniería genética extrema, introducción a la biología sintética*.
www.etcgroup.org
- ETC Group. 2010. *Los nuevos amos de la biomasa. Biología sintética y el próximo asalto a la biodiversidad*.
www.etcgroup.org
- European Commission, 2009. Ethics of Synthetic Biology, European Group on Ethics in Science and the New Technologies to the European Commission, (Grupo Europeo sobre Ética en ciencia y las nuevas tecnologías para la Comisión Europea) Opinión No. 25, Bruselas, 17 de noviembre de 2009.
- Fixen, Paul, 2007. Potential Biofuels Influence on Nutrient Use and Removal in the US. *Better Crops*, Vol 91. En línea:
[http://www.ipni.net/ppiweb/bcrops.nsf/\\$webindex/BD81AB2128ECC7D2852572DE005B4364/\\$file/07-2p12.pdf](http://www.ipni.net/ppiweb/bcrops.nsf/$webindex/BD81AB2128ECC7D2852572DE005B4364/$file/07-2p12.pdf)
- Garfinkel, M., D. Endy, , G. Epstein y R. Friedman, 2007. Synthetic genomics: Options for governance. Rockville, Maryland, The J. Craig Venter Institute, Massachusetts Institute of Technology & Centre for Strategic and International Studies.
- Gibson, D.G. et al., 2008. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a Mycoplasma genitalium genome, *Science* 319, 1215-1220.
- Gibson, D.G. et al., 2010. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesised genome, *Science* 329: 52-56.
- Global Industry Analysts, resumen de "Synthetic Biology: A Global Market Report", 13 de julio de 2010.
<http://www.prweb.com>
- Griffith F. The significance of pneumococcal types. *J. Hygiene*, (1928);27:113–159.
- Hansen, EH, B. L. Møller, G. R. Kock, C. M. Bü nner, C. Kristensen, O. R. Jensen, F. T. Okkels, C.E. Olsen, M. S. Motawia, y J. Hansen. 2009. De novo biosynthesis of Vanillin in Fission yeast (*Schizosaccharomyces pombe*) and Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), *Applied and Environmental Microbiology* 75: 2765-2774.
- Heemskerk, W. et al., The World of Artemisia in 44 Questions, The Royal Tropical Institute of the Netherlands, marzo 2006, p. 50.
- Holmes, M., E. Ingham, J. Doyle, C. Hendricks. 1999. Effects of *Klebsiella planticola* SDF20 on soil biota and wheat growth in sandy soil, *Applied Soil Ecology* 11 (1999) 67-78.
- IPCC, 2007, Fourth Assessment Report, Chapter 2, Table 2.14. (Cuarto Reporte de Evaluación, capítulo 2, tabla 2.14).

- J. Craig Venter Institute, "Synthetic Genomics Inc. and J. Craig Venter Institute Form New Company, Synthetic Genomics Vaccines Inc. (SGVI), to Develop Next Generation Vaccines."
- J. Craig Venter Institute, 7 octubre de 2010. <http://www.jcvi.org/cms/press/press-releases/fulltext/article/synthetic-genomics-inc-and-j-craig-venter-institute-form-new-company-synthetic-genomics-vaccines>.
- Kean, S. 2011. A lab of their own, en *Science*, Vol 333, p. 1241.
- Keasling, J. et al., Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered, *Nature* 440, 13 de abril de 2006, pp. 940-943
- Keller, E.F. 2004. *Making Sense Of Life, Explaining Biological Development With Models, Metaphors, And Machines*, Harvard University Press.
- Kong, D., P. Carr, L. Chen, S. Zhang y J. Jacobson. 2007. Parallel gene synthesis in a microfluidic device. *Nucl. Acids Res.* (2007) 35 (8):e61. En línea: <http://nar.oxfordjournals.org/content/35/8/e61.short>
- Kwok R. (2010): Five hard truths for synthetic biology, *Nature* 463: 288-290.
- Lane, J., 2010a. "Statoil invests, partners with BAL in macroalgae: How big will big algae be?" *Biofuels Digest*, septiembre 16 de 2010. <http://biofuelsdigest.com>
- Lane, J. 2010b. "ARPA-E funds Dupont, BAL project to convert macroalgae into isobutanol," *Biofuels Digest*, marzo 5, de 2010. <http://biofuelsdigest.com/bdigest/2010/03/05/arpa-efunds-dupont-bal-project-to-convert-macroalgae-into-isobutanol/>
- Lane, J. 2010c. "Stellenbosch Biomass Technologies forms to commercialize Mascoma technology in South Africa," *Biofuels Digest*, julio 14, 2010. <http://biofuelsdigest.com>
- Keasling, J. D. 2010. Manufacturing molecules through metabolic engineering. *Science* 330:1355-1358.
- Liu, H., J. Gao, S. Lynch, L. Maynard, D. Saito and E. T. Kool. 2003. A Four-base Paired Genetic Helix with Expanded Size, *Science*, 302, 868-871.
- Lloyd's Emerging Risk Team Report. 2009. Synthetic biology influencing development. www.lloyds.com/emergingrisks
- Lorenzo, V. and A. Danchin. 2008. Synthetic biology: discovering new worlds and new words, *Reportes EMBO* (2008) 9, 822 - 827 doi:10.1038/embor.2008.159 <http://www.nature.com/embor/journal/v9/n9/full/embor2008159.html>
- Marlière, P., Patrouix, J., Döring, V., Herdewijn, P., Tricot, S., Cruveiller, S., Bouzon, M. and Mutzel, R. 2011. Chemical Evolution of a Bacterium's Genome *Angewandte Chemie International Edition*, 50: 7109–7114. doi: 10.1002/anie.201100535
- Maron, D.F. 2010. "The Race to Make Fuel Out of Algae Poses Risks as Well as Benefits," *New York Times*, 22 julio e 2010.
- Martin, C., 2011. "Amyris Chief Sees Renmatix as Path to Cheaper Sugars, Biofuels," *Bloomberg Business Week*, septiembre 28, 2011. <http://www.businessweek.com>
- McDaniel, L. et al. 2010. High Frequency of Horizontal Gene Transfer in the Oceans, *Science* 1 octubre 2010: Vol. 330. no. 6000, p. 5.
- Molinier, Jean, G. Ries, C. Zipfel, and B. Hohn. Transgeneration Memory of Stress in Plants . 2006. *Nature* 442:7106: 1046-049
- National Research Council of the National Academies. (2004). *Biological Confinement of Genetically Engineered Organisms*, National Academies Press, Washington, D.C.
- National Research Council. (2010). *Sequence-based Classification of Select Agents: A Brighter Line*. Washington, D.C.: The National Academies Press. Ver el capítulo 2: Challenges of Predicting Pathogenicity from Sequence (Riesgos de la predicción de patogenicidad de la secuencia).

- Newman, S. 2009. Genetically Modified Foods and the Attack on Nature, *Capitalism Nature Socialism*, Vol 20: 2.
- Newman, S. 2002. Developmental mechanisms: putting genes in their place. *J. Biosci.* 27, 97-104.
- Norton, B. Profesor distinguido de filosofía, School of Public Policy, Georgia Institute of Technology. 2010. Presentación ante la Comisión Presidencial para el estudio de temas bioéticos, septiembre 13, 2010.
- O'Sullivan, JM. Chromosome Organization in Simple and Complex Unicellular Organisms. 2011. *Curr Issues Mol Biol.* 2011, febrero 4;13(2):37-42.
- OECD, The Bioeconomy to 2030: Designing a Policy Agenda. Paris. <http://www.oecd.org>
- Oldham, P. 2004. "Global Status and Trends in Intellectual Property Claims: Genomics, Proteomics and Biotechnology," Contribución a la Secretaría Ejecutiva del Convenio sobre Diversidad Biológica por Dr. Paul Oldham del ESRC Centre for Economic and Social Aspects of Genomics (CESAGen), Reino Unido.
- Oldham, P. and S. Hall. 2011. Synthetic Biology: Mapping the Scientific Landscape, ESRC Centre for Economic and Social Aspects of Genomics (Cesagen) Lancaster University.
- Petersson, B., B.B. Nielsen, H. Rasmussen, I.K. Larsen, and J.S. Kastrup. 2001. "Complexes of Peptide Nucleic Acids (PNAs)," Department of Medicinal Chemistry, Royal Danish School of Pharmacy, Universitetsparken 2, DK-2100 Copenhagen, Dinamarca. http://hasyweb.desy.de/science/annual_reports/2001_report/part2/contrib/72/4949.pdf
- Pollack, A., and Duff Wilson. "A Pfizer Whistle-Blower Is Awarded \$1.4 Million." *New York Times*, 02 de abril de 2010.
- Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. 2010. New Directions: The Ethics of Synthetic Biology and Emerging Technologies, December 2010, Washington, D.C. The Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. J. Craig Venter, Transcripciones de las reuniones públicas sobre las aplicaciones de la biología sintética, reunión no. 1 sesión 2: <http://bioethics.gov/cms/node/165>
- Rodemeyer, M. New Life, Old Bottles, Woodrow Wilson International Center for Scholars, marzo de 2009, p. 8.
- Ruder, W. C., T. Lu, and J. J. Collins. Synthetic Biology Moving into the Clinic. *Science* 333.6047 (2011): 1248-252.
- Rumpho, M. E., et al. Horizontal Gene Transfer of the Algal Nuclear Gene PsbO to the Photosynthetic Sea Slug *Elysia Chlorotica*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105.46 (2008): 17867-7871.
- Schei, P. and M. Tvedt, 2010. "The Concept of 'Genetic Resources' in the Convention On Biological Diversity and how it relates to a functional International Regime On Access And Benefit-Sharing." The Fridtjof Nansen Institute. CBD UNEP/CBD/WG-ABS/9/INF/1
- Schmidt M. and L. Pei. 2011. Synthetic Toxicology: Where engineering meets biology and toxicology. *Toxicological Sciences*. 120(S1), S204–S224
- Schmidt, M. 2010. "Xenobiology: a new form of life as the ultimate biosafety tool, *BioEssays* 32:322-331.
- Singer, E. "A Machine That Speeds Up Evolution," *Technology Review*, marzo 17, 2009. <http://www.technologyreview.com/biomedicine/22299/>
- Snow, A. 2010. "Risks of Environmental Releases of Synthetic GEOs." Invited Presentation for the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, July 8, 2010. Professor Allison A. Snow, Ph.D., Department of Evolution, Ecology, and Organismal Biology, Universidad de Ohio, disponible en www.bioethics.gov
- Snow, A. 2011. Strain selection for algal biofuels in open ponds: ecological and evolutionary considerations. Professor Allison A. Snow, Department of Evolution, Ecology, & Organismal Biology Universidad de Ohio, Columbus, OH. junio 13, 2011. (presentación inédita)
- Sole, R. et al. (2007). Synthetic protocell biology: from reproduction to computation. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 362, 1727–1739 doi:10.1098/rstb.2007.2065

- Specter, M. "A Life of its Own," *New Yorker*, septiembre 28, 2009. El autor cita al biólogo Jay Keasling de la Universidad de California, Berkeley.
- Steinbrecher, R. V-GURTs (Terminator) as a Biological Containment Tool? *EcoNexus*, junio de 2005.
- Tan, C., P. Marguet and L. You, (2009). Emergent bistability by a growth-modulating positive feedback circuit. *Nature Chem. Biol.* 5, 842–848.
- The Woodrow Wilson International Center for Scholars, Science Technology & Innovation Program. 2011. Comprehensive Environmental Assessment and Synthetic Biology Applications Workshop, July 28, 2011. Notas de la conferencia, Versión 1, preparadas el 2 de agosto de 2011. <http://www.synbioproject.org>
- Tucker, Jonathan B., and Raymond A. Zilinskas. 2011. The Promise and Perils of Synthetic Biology. *The New Atlantis Spring*. Primavera 2006. <http://www.thenewatlantis.com/publications/the-promise-and-perils-of-syntheticbiology>
- Turnbaugh, Peter J., R. E. Ley, M. Hamady, C. M. Fraser-Liggett, R. Knight, and J. I. Gordon. The Human Microbiome Project. *Nature* 449.7164 (2007): 804-10.
- U.S. Government Accountability Office. 2008. "Genetically Engineered Crops," Reporte al comité de agricultura, nutrición y forestería del Senado de Estados Unidos <http://www.gao.gov/new.items/d0960.pdf>
- Van Noorden, R. Demand for Malaria drug soars. *Nature* 466, 3 Aug 2010, pp. 672-673.
- Voloshchukm N. and J. K. Montclare, Incorporation of unnatural amino acids for synthetic biology, *Mol. BioSyst.*, 2010, 6, 65-80.
- Wade, N. 2007. "Genetic Engineers Who Don't Just Tinker," *New York Times*, julio 8 de 2007.
- Wade, N. 2011. "Scientists Solve Puzzle of Black Death's DNA," *New York Times*, octubre 12, 2011.
- Wang, H., J. Farren, J. Isaacs, P. A. Carr, Z. Z. Sun, G. Xu, C. R. Forest, and G. M. Church. 2009. Programming Cells by Multiplex Genome Engineering and Accelerated Evolution. *Nature* 460.7257 (2009): 894-98.
- Wilhelm, WW et al. 2007. Corn Stover to sustain soil organic carbon further constrains Biomass supply. *Agronomy Journal* 99:1665-1667
- Whited G., Feher, F., Benko, D., Cervin, M., Chotani, G., McAuliffe, J., LaDuca, R., Ben-Shoshan, E. and K. Sanford. Technology update: development of a gas-phase bioprocess for isoprenemonomer production using metabolic pathway engineering, *Industrial Biotechnology*. junio de 2010, 6(3): 152-163. doi:10.1089/ind.2010.6.152.
- Withers, S. and J. Keasling, 2007. Biosynthesis and engineering of isoprenoid small molecules. *Appl Microbiol Biotechnol.* Jan;73(5):980-90. Epub 2006, noviembre 18.
- Wohlsen, Marcus 2011, Biopunk: DIY Scientists Hack the Software of Life , *Current*.
- Woodrow Wilson International Center for Scholars, Synthetic Biology Project. 2010. Trends In Synthetic Biology Research Funding In The United States And Europe. <http://www.synbioproject.org>
- Yang, Z., and F. Chen, et al. 2011. Amplification, Mutation, and Sequencing of a Six-Letter Synthetic Genetic System, *J. Am. Chem. Soc.*, DOI: 10.1021/ja204910n
- Yang, Z., D. Hutter, P. Sheng, A. M. Sismour, and S. Benner, 2006. Artificially expanded genetic information system a new base pair with an alternative hydrogen bonding pattern, *Nucleic Acids Research* 34 (21): 6095–6101.
- Yoshida, N., K. Oeda et al. 2001. Protein function: Chaperonin turned insect toxin. *Nature* 411(6833): 44.
- Zhang, J.Y., C. Marris, and N. Rose. 2011. The Transnational Governance of Synthetic Biology: Scientific uncertainty, cross-borderness and the 'art' of governance. BIOS Working Paper, BIOS, London School of Economics and Political Science, London.